

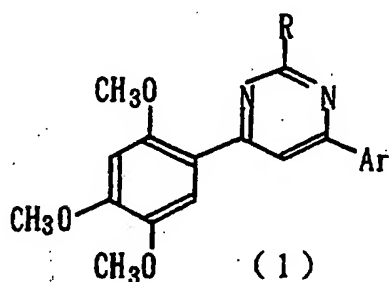


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 239/42, 401/12, A61K 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO96/32384
		(43) 国際公開日 1996年10月17日(17.10.96)
(21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 PCT/JP96/01022 1996年4月12日(12.04.96)	木村正康(KIMURA, Masayasu)[JP/JP] 〒930 富山県富山市五艘1544 Toyama, (JP)	
(30) 優先権データ 特願平7/88284 1995年4月13日(13.04.95) JP	(74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大鵬薬品工業株式会社 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒101 東京都千代田区神田錦町1-27 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 今野泰生(KONNO, Yasuo)[JP/JP] 〒357 埼玉県飯能市緑町19-16 Saitama, (JP) 野崎研二(Nozaki, Kenji)[JP/JP] 〒357 埼玉県飯能市新町11-9-504 Saitama, (JP) 山田省三(YAMADA, Shozo)[JP/JP] 〒357 埼玉県飯能市青木75-3 Saitama, (JP) 浅尾哲次(ASAO, Tetsuji)[JP/JP] 〒359 埼玉県所沢市山口5063-1-48-2-504 Saitama, (JP) 鈴木高志(SUZUKI, Takashi)[JP/JP] 〒357 埼玉県飯能市青木字鼠橋232-10 Saitama, (JP)	(81) 指定国 AU, CA, HU, JP, KR, NO, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title: NOVEL 4,6-DIARYLPYRIMIDINE DERIVATIVES AND SALTS THEREOF		
(54) 発明の名称 新規な4,6-ジアリールピリミジン誘導体及びその塩		
(57) Abstract		
<p>Novel 4,6-diarylpyrimidine derivatives represented by general formula (I), salts thereof, a process for producing the same, and a drug comprising the same as the active ingredient, wherein R represents a heterocycle or amino optionally substituted by one to four lower alkyl groups; and Ar represents phenyl, naphthyl or an aromatic heterocycle optionally having one to four substituents. The compounds have an excellent effect of inhibiting neovascularization and are useful as a remedy for solid tumor, rheumatism, diabetic retinopathy and psoriasis.</p>		(1)
<p>The compounds have an excellent effect of inhibiting neovascularization and are useful as a remedy for solid tumor, rheumatism, diabetic retinopathy and psoriasis.</p>		

(57) 要約

本発明は、次の一般式(1)



〔式中、Rは1～4個の低級アルキル基が置換していてもよい複素環又はアミノ基を示し、Arは1～4個の置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル又は芳香族複素環基を示す〕

で表される4, 6-ジアリールピリミジン誘導体、その塩及びこの製造法、更にこれを有効成分とする医薬に関する。優れた血管新生阻害作用を有し、固形腫瘍、リウマチ、糖尿病性網膜症、乾せんの治療薬として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	PR	プエルトリコ
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	レソト	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SE	スウェーデン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GB	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GR	ギリシャ	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GU	グアム	MC	モナコ	SN	セネガル
BJ	ベナン	HE	ハンガリー	MD	モルドヴァ共和国	SR	セルビア
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MG	マダガスカル	SD	スーダン
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MK	マケドニア共和国	TD	チャド
CA	カナダ	IS	アイスランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CG	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CH	スイス	JP	日本	MW	モザンビーク	TM	トルクメニスタン
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	TR	トルコ
CM	カメルーン	KR	朝鮮民主主義人民共和国	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CN	中国	KZ	カザフスタン	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CU	キューバ			NO	ノルウェー	US	アメリカ合衆国
CZ	チェコ共和国			NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン
						VN	ベトナム

## 明 細 書

## 新規な 4, 6-ジアリールピリミジン誘導体及びその塩

技術分野

本発明は、優れた血管新生阻害活性を有し、固形腫瘍、リウマチ、糖尿病性網膜症、乾せんの治療薬に代表される医薬として有用な新規 4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩、その製造法、並びにそれを含有する医薬に関する。

背景技術

血管は動物にとって極めて重要な器官であるが、近年この血管の異常新生が悪性腫瘍、リウマチ、糖尿病性網膜症、乾せん等の疾患においては病態の誘因や悪化の要因になっていることが判明してきている。このような観点から、血管新生阻害活性を指標として上記の疾患の治療薬を探索しようとする試みがなされている (Trends in Pharmacological Sciences Vol. 15 No. 2 33-36 (1994))。

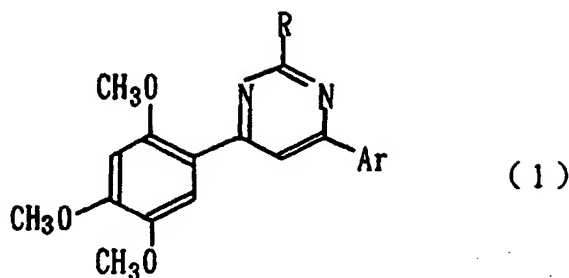
しかしながら、これら従来の血管新生阻害剤はその作用が充分でなかったり、安全性上の問題があったりして未だ医薬として用いられるに至っていない。

従って、本発明の目的は、優れた血管新生阻害活性を有し、固形腫瘍、リウマチ、糖尿病性網膜症、乾せんの治療薬に代表される医薬として有用な化合物を提供することである。

発明の開示

斯かる実状に鑑み本発明者らは、鋭意研究を行った結果、下記一般式 (1) で表される新規な 4, 6-ジアリールピリミジン誘導体が優れた血管新生阻害作用を有し、固形腫瘍、リウマチ、糖尿病性網膜症、乾せんなどの治療薬に代表される医薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、次の一般式 (1)



〔式中、Rは1～4個の低級アルキル基が置換していてもよい含窒素複素環基又は基-N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>(ここで、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は相異なって水素原子、低級アルキル基、低級アシル基又は低級アルキルスルホニル基を示す)を示し、Arは1～4個の置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル又は含窒素芳香族複素環基を示す〕

で表される4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩を提供するものである。

また、本発明は、上記一般式(1)で表される4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

更に本発明は、上記一般式(1)で表される4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩と薬学的担体とを含有する医薬組成物を提供するものである。

更にまた、本発明は上記一般式(1)で表される4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩の医薬としての使用を提供するものである。

更にまた本発明は上記一般式(1)で表される4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩の有効量をヒトを含む哺乳動物に投与することを特徴とする血管の異常新生によって生ずる疾患の治療・予防方法を提供するものである。

更にまた、本発明は上記一般式(1)で表される4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩の製造法を提供するものである。

なお、本発明化合物と類似の4, 6-ジアリールピリミジン誘導体としては、例えば、J. Heterocyclic Chem., 26, 1069-1071(1989)に2-アミノ-4-(2, 4-ジメトキシフェニル)-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリミジンが記載されているが、6位のベンゼン環上の3つのメトキシの置換位置が異なると共に、生物学的活性につ

いては何ら記載されていない。また、J. INDIAN CHEM. SOC., 70, 266-267 (1993) に2-アミノ-4-(2, 4-ジメトキシフェニル)-6-(3, 4-ジメトキシフェニル)ピリミジンが記載されているが、メトキシ基の数が異なると共に、生物学的な活性については抗菌活性が無いとの記載のみである。J. INDIAN CHEM. SOC., 66, 417-418 (1989) に2-アミノ-4-(2-ハイドロキシ-4-n-ブトキシ-5-ニトロフェニル)-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリミジンが記載されているが、メトキシ基の置換位置が異なると共に、生物学的な活性については抗菌活性についての記載のみである。更に特公平6-47579号公報に5-ヒドロキシ及びアルコキシ-2, 4, 6-置換ピリミジン誘導体が記載されているが、メトキシ基の数、5位に置換基を有する点で異なると共に、上記文献記載の化合物同様に血管新生阻害活性に関する記載はない。

#### 発明を実施するための最良の形態

上記一般式(1)中、低級アルキル基としては、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖のアルキル基が挙げられ、具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等が挙げられる。

また、一般式(1)において、Rで示される含窒素複素環基としては、窒素原子を1~4個有し、酸素原子又は硫黄原子を0又は1個有する5乃至6員の単環式複素環基が好ましく、具体的には例えばピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ基等が挙げられる。より好ましくは窒素原子を1~2個、酸素原子を0又は1個有する6員単環式飽和複素環基であり、特にピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ基が好ましい。

Rで示される低級アルキル基が置換した含窒素複素環基としては、1～3個の低級アルキル基が置換した含窒素複素環基が挙げられ、具体的には2, 4-ジメチルピラゾリル、4-メチルピペラジニル、4-エチルピペラジニル、4-メチルピペリジル、4-エチルピペリジル基等が挙げられる。

R<sup>1</sup> 及びR<sup>2</sup> で示される低級アシル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、ペンタノイル、ヘキサノイル基等の炭素数1から6の直鎖状又は分枝状のアシル基が挙げられる。

低級アルキルスルホニル基としては、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル基等の炭素数1～6の直鎖状又は分枝状のアルキルスルホニル基が挙げられる。

一般式(1)中、Arで示される基のうち、含窒素芳香族複素環基としては、窒素原子を1～4個有し、酸素原子又は硫黄原子を0又は1個有する5乃至6員の単環式芳香族複素環基が好ましく、具体的には、例えばピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル基等が挙げられ、より好ましくは窒素原子を1個、硫黄原子を0又は1個有する5乃至6員単環式芳香族複素環基であり、特にピリジル、チアゾリル基が好ましい。

Arで示されるフェニル基、ナフチル基又は含窒素芳香族複素環基が有する置換基としては、例えば水酸基、低級アルキルスルホアミド基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、リン酸残基、1～3個の低級アルキル基が置換していてもよい含窒素複素環基又は置換基を有することがある低級アルコキシ基が挙げられるが、ここで低級アルコキシ基の置換基としては、水酸基、ポリエーテル基、1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基、1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミン

オキシド基又は1～3個の低級アルキル基が置換していてもよい単環もしくは縮合環の含窒素複素環基が挙げられる。

かかる置換基はそれぞれの環のいずれかの位置に置換してもよくかつそれぞれ同一又は相異なって1～4個置換してもよいが、置換基の数は1～3個が好ましい。

かかる置換基のうち低級アルキルスルホアミド基としては、例えばメチルスルホアミド、エチルスルホアミド、プロピルスルホアミド、*n*-ブチルスルホアミド、イソブチルスルホアミド、*sec*-ブチルスルホアミド、*tert*-ブチルスルホアミド、ペンチルスルホアミド、ヘキシルスルホアミド基等の炭素数1～6の直鎖状又は分枝状のアルキルスルホアミド基が挙げられる。

低級アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基等の炭素数1～6の直鎖状又は分枝状のアルキルチオ基が挙げられる。

低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状又は分枝状のアルコキシカルボニル基が挙げられる。

1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基としては、例えばアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ基等の炭素数1～6の直鎖状又は分枝状のアルキル基がモノ置換又はジ置換してもよいアミノ基が挙げられる。

ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

Arで示される基の置換基としての含窒素複素環基及び1～3個の低級アルキル基が置換されていてもよい含窒素複素環基としては、前記Rと同様のものが挙

げられる。

低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状又は分枝状のアルコキシ基が挙げられる。

この低級アルコキシ基の置換基の一つであるポリエーテル基としては、例えばメトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、エトキシメトキシ基等の炭素数1~6の直鎖状又は分枝状のポリエーテル基が挙げられる。

1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基としては前記のものが挙げられる。

1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノオキシド基としては、例えばメチルアミノオキシド、ジメチルアミノオキシド、エチルアミノオキシド、ジエチルアミノオキシド、ブチルアミノオキシド、ジブチルアミノオキシド基等が挙げられる。

単環もしくは縮合環の含窒素複素環基としては、窒素原子を1~4個有し、酸素原子又は硫黄原子を0又は1個有する5乃至6員の単環式複素環基もしくはベンゼン環が縮合した縮合環式複素環基が好ましく、具体的には例えばピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、フタルイミノイル基等が挙げられる。好ましくは窒素原子を1~2個、酸素原子を多くとも1個まで有する5乃至6員単環式複素環基又はフタルイミノイル基であり、特にピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、イミダゾリル、フタルイミノイル基が好ましい。

1~3個の低級アルキル基が置換した単環もしくは縮合環の含窒素複素環基としては、例えば2, 4-ジメチルピラゾリル、4-メチルピペラジニル、4-エ



チルピペラジニル、4-メチルピペリジル、4-エチルピペリジル基等が挙げられる。

一般式(1)中、Rで示される基としては、好適には1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基が挙げられ、更に好適にはアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基が挙げられる。

Arで示される基としては、置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基又は窒素原子を1~4個含み、硫黄原子を0もしくは1個有する5もしくは6員単環式芳香族複素環基が好ましく、特に置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル、ピリジル又はチアゾリル基が好ましい。更に、下記(1)~(4)

(1) 低級アルキルスルホアミド基

(2) 1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基

(3) 含窒素複素環基

(4) 下記(a), (b)で置換されていてもよい低級アルコキシ基

(a) 1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基

(b) 1~3個の低級アルキル基が置換していてもよい単環もしくは縮合環の  
含窒素複素環基

から選ばれる1~3個の置換基を有するフェニル基が好ましく、就中、低級アルコキシ基、又は1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基で置換された低級アルコキシ基を1~3個有するフェニル基が好ましい。

本発明化合物(1)のうち好ましいものとしては、一般式(1)中、Arで示される基が、下記(1)~(4)

(1) 低級アルキルスルホアミド基

(2) 1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基

(3) 含窒素複素環基

(4) 下記(a), (b)が置換していてもよい低級アルコキシ基

(a) 1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基

(b) 1~3個の低級アルキル基が置換していてもよい単環もしくは縮合環の  
含窒素複素環基

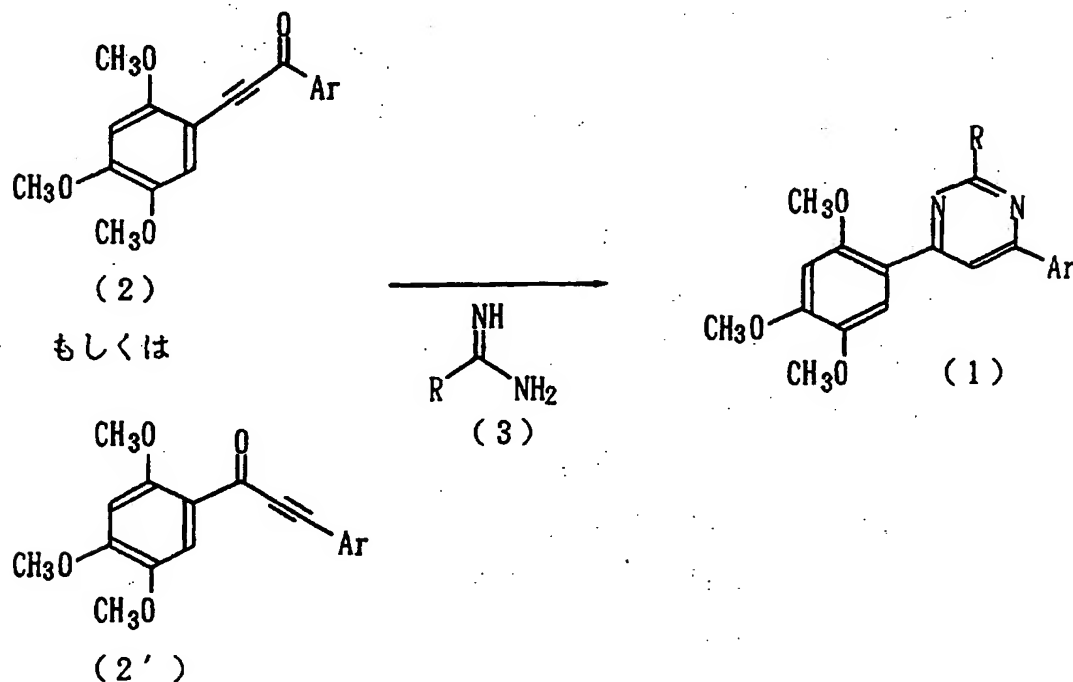
から選ばれる1~3個の置換基を有するフェニル基であり、Rで示される基が1

個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基であるものであり、更に好ましい化合物としては、一般式(1)において、Arが置換基として低級アルコキシ基、又は1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基で置換された低級アルコキシ基を1～3個有するフェニル基で、Rがアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基である4, 6-ジアリールピリミジン誘導体である。

本発明化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩であれば特に制限はなく、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。また、本発明化合物(1)又はその塩は、水和物に代表される各種溶媒和物として単離されることもあり、本発明にはこれら溶媒物も包含される。

一般式(1)で表される本発明化合物は、例えば下記反応式1～9に示す方法に従い製造することができる。

#### 反応式1



(式中、Ar、Rは前記に同じ。)

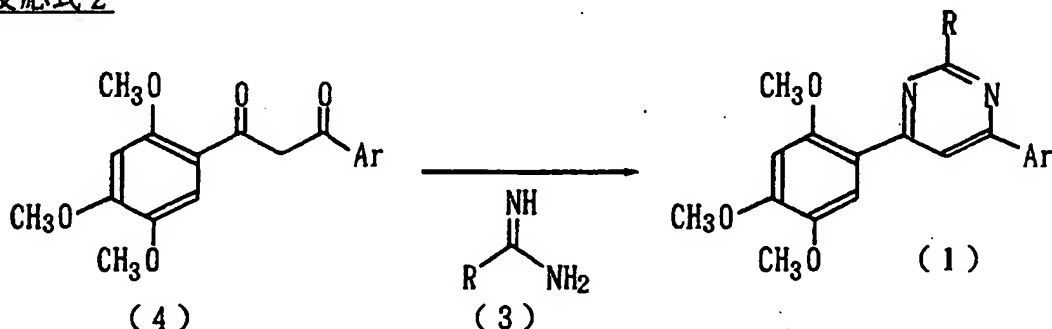
一般式(2)もしくは一般式(2')で表される化合物を、適当な溶媒中、一般式(3)で表される化合物と反応させることにより、目的の本発明化合物(1)を得ることができる。

上記溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、水等が例示でき、これらを単独で又は2種以上混合して使用してもよい。

この反応において、一般式(2)もしくは一般式(2')で表される化合物に対して一般式(3)で表される化合物を1~10当量程度、好ましくは1~1.5当量程度使用するのがよい。反応温度は、室温~溶媒の沸点程度、好ましくは80~170℃程度である。反応時間は0.1~48時間程度で反応は有利に進行する。

尚、一般式(3)で表される化合物が酸性化合物との塩である場合、中和する目的で塩基を加えてもよいし、又は先に塩基で一般式(3)で表される化合物を中和し遊離状態として、反応系に加えてもよい。ここで用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物、ピリジン、トリエチルアミン、ピペリジン等の有機アミン類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムイソプロポキシド等のアルカリ金属のアルコキシド、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。

## 反応式2



(式中、Ar、Rは前記に同じ。)

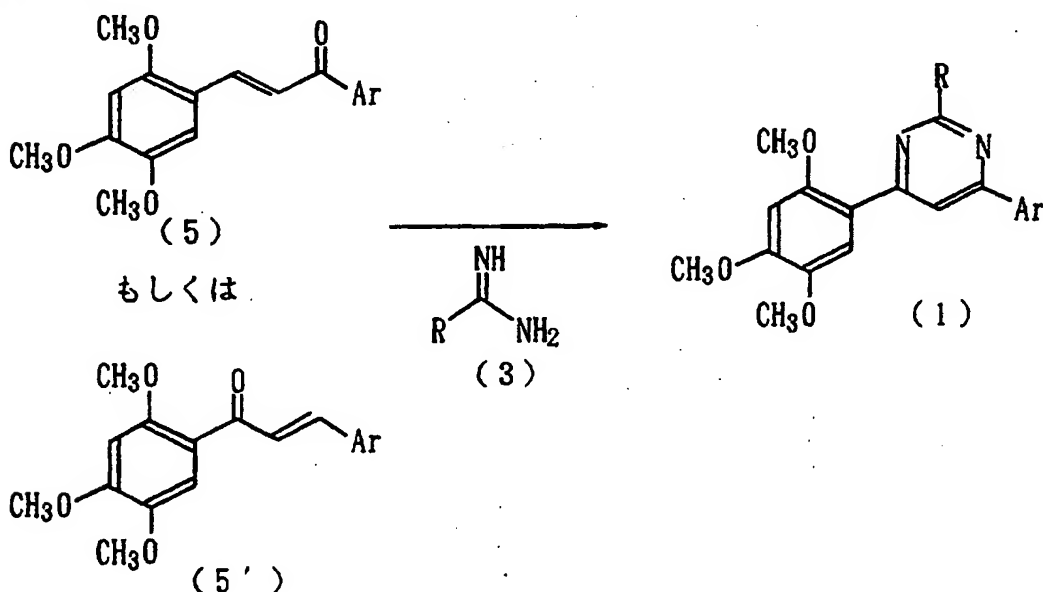
一般式(4)で表される化合物を、一般式(3)で表される化合物と前記反応式1と同様な方法で反応させることにより目的の本発明化合物(1)を得ることができる。

上記溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えばエタノール、2-ブタノール、tert-アミルアルコール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、水等が例示でき、これらを単独で又は2種以上混合して使用してもよい。

この反応においては、一般式(4)で表される化合物に対して一般式(3)で表される化合物を1~10当量程度、好ましくは1~1.5当量程度使用するのがよい。反応温度は、室温~溶媒の沸点程度、好ましくは80~170℃程度である。反応時間は0.1~48時間程度で反応は有利に進行する。

尚、一般式(3)で表される化合物が酸性化合物との塩である場合には、前記反応式1と同様に中和する目的で塩基を加えてもよいし、又は先に塩基で一般式(3)で表される化合物を中和し遊離状態として、反応系に加えてもよい。

### 反応式3



(式中、Ar、Rは前記に同じ。)

一般式(5)もしくは一般式(5')で表される化合物を、一般式(3)で表される化合物と前記反応式1と同様な方法で反応させることにより目的の本発明化合物(1)を得ることができる。

上記溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、水等が例示でき、これを単独で又は2種以上混合して使用してもよい。

この反応においては、一般式(5)もしくは一般式(5')で表される化合物に対して一般式(3)で表される化合物を1~10当量程度、好ましくは1~1.5当量程度使用するのがよい。反応温度は、室温~溶媒の沸点程度、好ましくは80~170℃程度である。反応時間は0.1~48時間程度で反応は有利に進行する。

尚、一般式(3)で表される化合物が酸性化合物との塩である場合には、前記反応式1と同様に中和する目的で塩基を加えてもよいし、又は先に塩基で一般式(3)で表される化合物を中和し遊離状態として、反応系に加えてもよい。

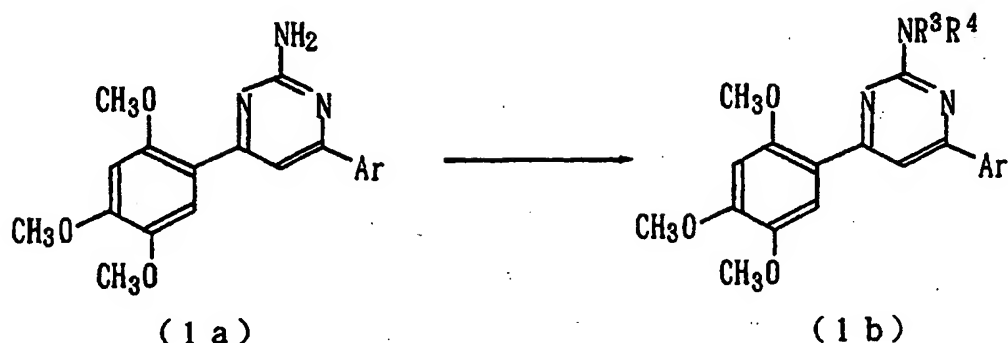
上記反応式1~3により得られた一般式(1)の化合物中、Arがポリエーテル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基を置換基として有する場合、必要に応じてこれを例えば無溶媒中あるいは適当な溶媒中で臭化水素酸、ヨウ化水素酸、塩酸、硫酸等と反応させることによりポリエーテル基を水酸基に変換することもできる。溶媒としては例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸、水等が例示でき、これらを単独で又は2種以上混合して使用してもよい。

この反応においては、ポリエーテル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基を置換基として有する化合物に対して臭化水素酸、ヨウ化水素酸、塩酸、硫酸等を1~1000当量程度使用するのがよい。反応温度は0~150℃であり、反応時間は1~100時間で反応は有利に進行する。

上記反応式1~3で得られた化合物中、Rがアミノ基である化合物(1a)は、

下記反応式 4、5 に従い反応させることにより目的の本発明化合物 (1 b)、(1 c) を得ることもできる。

反応式 4



(式中、Ar は前記に同じ。R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は同一又は相異なって水素原子、低級アシル基又は低級アルキルスルホニル基を示す。ただし R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が同時に水素原子の場合は除く。)

一般式 (1 a) で表される化合物を溶媒中もしくは無溶媒中で、酸クロリドもしくは酸無水物と反応させることにより目的の本発明化合物 (1 b) を得ることができる。

ここで用いる酸クロリドとしては、上記で例示した低級アシルのアシルクロリド、例えばアセチルクロリド、プロピオニルクロリド、ブチリルクロリド、イソブチリルクロリド、ピバロイルクロリド等が、低級アルキルスルホン酸クロリド、例えばメタンスルホン酸クロリド、エタンスルホン酸クロリド、プロパンスルホン酸クロリド、ブタンスルホン酸クロリド等が挙げられる。

酸無水物としては、上記で例示した低級アシル基又は低級アルキルスルホニル基を置換基として放出する酸無水物であれば何でもよく、例えば無水酢酸、プロピオン酸無水物、酪酸無水物、イソ酪酸無水物、ピバル酸無水物、メタンスルホン酸無水物、エタンスルホン酸無水物、プロパンスルホン酸無水物、ブタンスルホン酸無水物等が挙げられる。

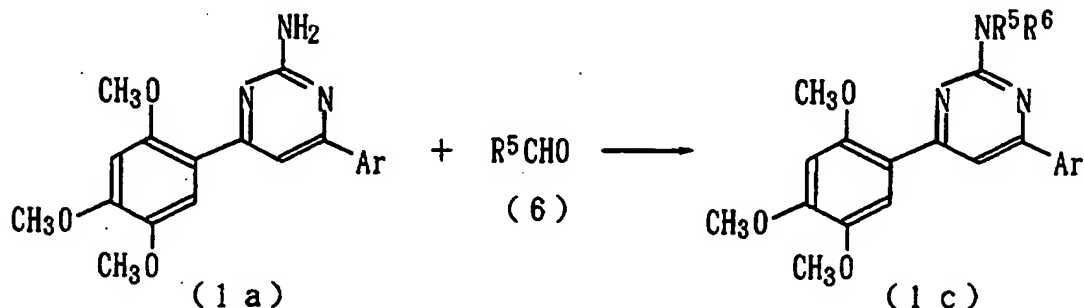
上記溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等

の芳香族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒類等が例示でき、これらを単独で又は2種以上混合して使用してもよい。

この反応においては、一般式(1a)で表される化合物に対して酸クロリドもしくは酸無水物を1~1000当量使用するのがよい。反応温度は氷冷下~酸無水物の沸点程度であり、反応時間は0.1~96時間程度で反応は有利に進行する。

また、反応を促進させる目的で、トリエチルアミン、ジメチルアニリン等の有機アミンを1~10当量加えてもよい。

#### 反応式5



(式中、Arは前記に同じ。R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は同一又は相異なって水素原子、低級アルキル基を示す。ただしR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>が同時に水素原子の場合の除く。)

一般式(1a)で表される化合物と一般式(6)で表される化合物を適当な溶媒中、必要ならば水素加圧下、還元剤と反応させることにより目的の本発明化合物(1c)を得ることができる。

上記溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒類、ギ酸、酢酸等の低級脂肪族カルボン酸類、水等が例示でき、これらを単独で又は2種以上混合して使用してもよい。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、

水素化リチウムアルミニウム、ラネーニッケル、パラジウム／炭素等が挙げられる。

水素圧力は、1～200気圧程度が好ましい。

この反応においては一般式(1a)で表される化合物に対して、一般式(6)で表される化合物及び還元剤をそれぞれ0.1～100当量、好ましくは0.1～10当量程度使用するのがよい。

反応温度は氷冷下～溶媒の沸点程度であり、好ましくは氷冷下～室温程度である。反応時間は0.1～96時間程度で反応は有利に進行する。

また、一般式(1a)で表される化合物と一般式(6)で表される化合物を適当な溶媒中、酸触媒下で反応させ、いったんイミンとして単離し、その後上記で例示した還元剤を作用させることにより目的の本発明化合物(1c)を得ることもできる。

酸触媒としては、例えば塩酸、硫酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸等が挙げられる。

上記溶媒としては反応に関与しなければ特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン等が挙げられ、共沸で水を除くことにより、この反応を有利に進行させることができる。

この反応においては一般式(1a)で表される化合物に対して、酸触媒を0.01～1当量、好ましくは0.01～0.5当量程度使用するのがよい。

反応温度は氷冷下～溶媒の沸点程度であり、反応時間は0.1～96時間程度で反応は有利に進行する。

更にまた、一般式(1c)で表される化合物は、一般式(1a)で表される化合物をアルキル化することにより得ることもできる。アルキル化反応は、適当な溶媒中、塩基の存在下で、アルキル化剤と反応させることにより行われる。溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒類、アセトン、メチルエチルケトン等のアルキ



ルケトン類が例示でき、これらを単独で又は2種以上混合して使用してもよい。塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ピペリジン等の有機アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属ハイドライド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。

アルキル化剤としては、例えばヨウ化メチル、エチルブロマイド等のハロゲン化アルキル、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸等の硫酸エステル等が挙げられる。

この反応においては、一般式(1a)で表される化合物に対してアルキル化剤及び塩基をそれぞれ1~100当量、好ましくは1~20当量程度使用するのがよい。

反応温度は氷冷下~溶媒の沸点程度であり、反応時間は0.1~96時間程度、好ましくは0.1~24時間程度で反応は有利に進行する。

上記反応式1~5で得られた一般式(1)の化合物中、Arがフタルイミノイル基で置換された低級アルコキシ基を置換基として有する場合、必要によりこれを例えば適当な溶媒中、ヒドラジンと反応させることにより、アミノ基で置換された低級アルコキシ基に変換することもできる。溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類が挙げられる。この反応においては、一般式(1)で表される化合物に対してヒドラジンを1~100当量程度使用するのがよい。反応温度は氷冷下~溶媒の沸点程度であり、反応時間は1~96時間程度で反応は有利に進行する。

上記反応式1~5もしくは上記反応で得られた一般式(1)で表される化合物中、Arがアミノ基で置換された低級アルコキシ基を置換基として有する場合は、必要によりこれを例えば前記反応式5と同様な方法で反応させることにより、モノもしくはジアルキルアミノ基で置換された低級アルコキシ基に変換することもできる。

上記反応式1~5で得られた一般式(1)の化合物中、Arが水酸基を置換基として有する場合は、必要によりこれを例えば適当な溶媒中、塩基の存在下に $R^1(CH_2)_X$ で表される化合物(7)と反応させることにより、 $R^1$ で置換されていてもよい低級アルコキシ基に変換することもできる。ここで $R^1$ は水酸

基、ポリエーテル基、1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基、1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノキシド基又は1～3個の低級アルキル基が置換していてもよい単環もしくは縮合環の含窒素複素環基を示し、Xはハロゲン原子を、1は1～6を示す。溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のアルキルケトン類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒類、水等が例示でき、これらを単独で又は2種以上混合して使用してもよい。塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ピペリジン等の有機アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルキル金属ヒドライド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。

一般式(7)で表される化合物が酸性化合物との塩である場合、塩を塩基により中和し、有機溶媒により抽出し直接それを反応系に加えることもできる。

この反応においては、一般式(1)で表される化合物に対して一般式(7)で表される化合物及び塩基をそれぞれ1～100当量、好ましくは1～20当量程度使用するのがよい。反応温度は氷冷下～溶媒の沸点程度であり、反応時間は0.1～96時間程度、好ましくは0.1～24時間程度で反応は有利に進行する。

また、Arが水酸基を置換基として有する化合物に、例えばピリジン中オキシ塩化リンと反応させることにより、リン酸エステル基に変換することもできる。

この反応においては、一般式(1)で表される化合物に対してオキシ塩化リンを1～10当量程度、好ましくは1～1.5当量程度使用するのがよい。反応温度は氷冷下～溶媒の沸点程度、好ましくは氷冷下～室温程度である。反応時間は0.1～48時間程度、好ましくは0.1～2時間程度で反応は有利に進行する。

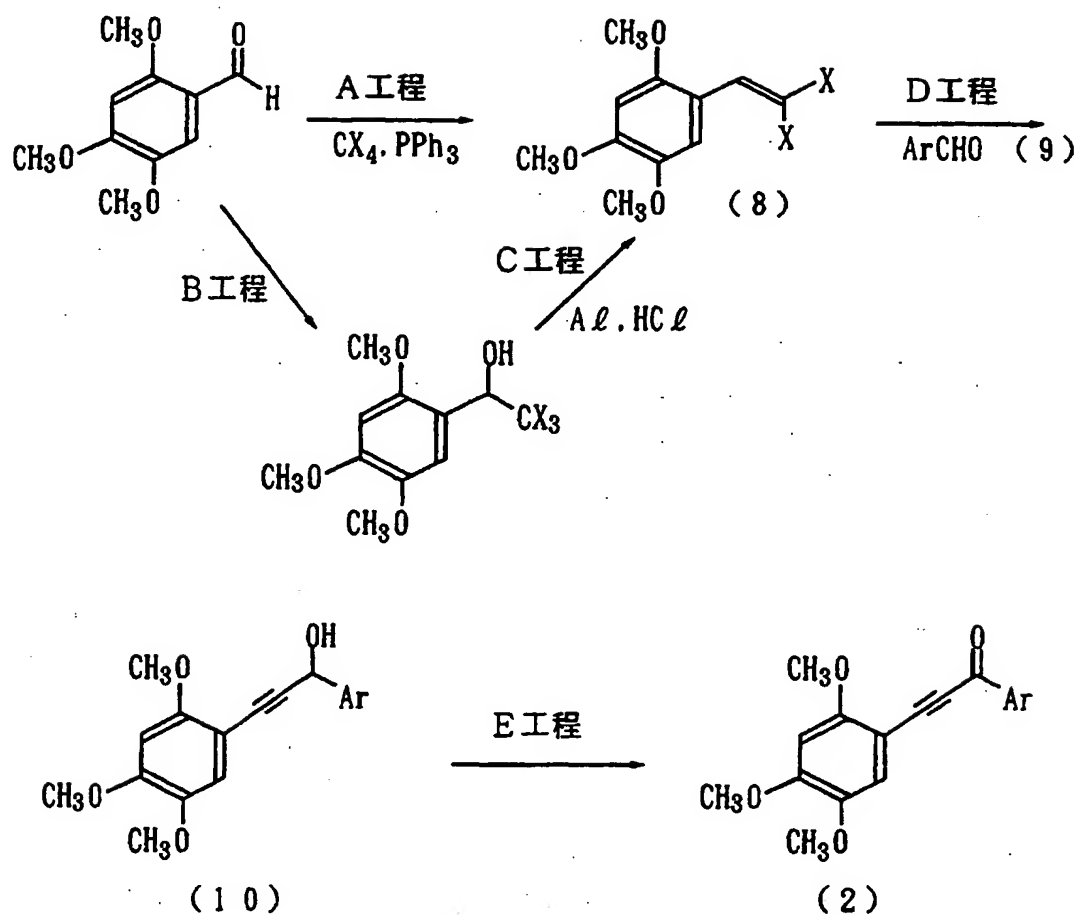
上記反応式1～5で得られた一般式(1)の化合物中、Arがアミンを置換基として有する場合は、必要によりこれを例えば適当な溶媒中、酸化剤と反応させ

ることにより、アミノキシド基を有する化合物に変換することもできる。溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えばエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のアルキルケトン類、メタノール、エタノール等のアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒類、酢酸、水等が例示でき、これらを単独で又は2種以上混合して使用してもよい。酸化剤としては特に制限されるものではないが、二酸化マンガ、次亜塩素酸ナトリウム、CAN（硝酸第二セリウムアンモニウム）、DDQ（2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノ）、クロラニル（2, 3, 5, 6-テトラクロロ-1, 4-ベンゾキノ）、DMSO-ビリジン三酸化硫黄錯体、ジョーンズ試薬、クロロクロム酸ビリジニウム、ビリジニウムジクロメイト、ジメチルスルホキシド-塩化オキサリル、過酸化水素、tert-ブチルヒドロパーオキシド等の過酸化物、過ギ酸、過酢酸、メタクロ過安息香酸等の過酸及びそれらの併用使用が挙げられる。

この反応においては、一般式（1）で表される化合物に対して酸化剤を1～100当量、好ましくは1～10当量程度使用するのがよい。反応温度は氷冷下～溶媒の沸点程度であり、反応時間は0.1～96時間程度、好ましくは0.1～1時間程度で反応は有利に進行する。

上記反応において原料として用いられる一般式（2）～（7）で表される化合物は、公知の入手容易な化合物、あるいは従来公知の合成法により製造することができるが、下記反応式6～9により製造することもできる。

## 反応式 6



(式中、Ar、Xは前記に同じ。)

(A工程)

適当な溶媒中、四ハロゲン化炭素、及びトリフェニルフォスフィンを反応させた溶媒に2, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒドを加えることにより、一般式(8)で表される化合物を得ることができる。上記溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類が挙げられる。

この反応においては、2, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒドに対して四ハロゲン化炭素を2~5当量程度、好ましくは2~3当量程度、トリフェニルフォスフィンを4~10当量程度、好ましくは4~6当量程度使用するのがよい。

反応温度は $-40^{\circ}\text{C}$ ～室温程度、好ましくは $-20\sim 0^{\circ}\text{C}$ 程度であり、反応時間は0.1時間～48時間、好ましくは0.1～2時間程度で反応は有利に進行する。

#### (B工程)

2, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒドを、溶媒の存在下、トリハロ酢酸ナトリウムもしくは触媒量の臭化鉛、アルミニウム、四ハロゲン化炭素と反応させることにより1-(1-ヒドロキシ-2, 2, 2-トリハロエチル)-2, 4, 5-トリメトキシベンゼンを得ることができる。

上記溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のアルキルケトン類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒類、水等が例示でき、これらを単独で又は2種以上混合して使用してもよい。反応の割合は、2, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒドに対して臭化鉛を0.01～1当量程度、トリハロ酢酸ナトリウム、アルミニウム、四ハロゲン化炭素をそれぞれ1～10当量、好ましくは1～2当量程度使用するのがよい。

反応温度は氷冷下～溶媒の沸点程度であり、反応時間は0.1～96時間程度、好ましくは0.1～24時間程度で反応は有利に進行する。

#### (C工程)

1-(1-ヒドロキシ-2, 2, 2-トリハロエチル)-2, 4, 5-トリメトキシベンゼンを、溶媒の存在下、アルミニウム、塩酸と反応させることにより一般式(8)で表される化合物を得ることができる。

上記溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のアルキルケトン類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロ

トン性極性溶媒類、水等が例示でき、これらを単独で又は2種以上混合して使用してもよい。

この反応においては、1-(1-ヒドロキシ-2, 2, 2-トリハロエチル)-2, 4, 5-トリメトキシベンゼンに対して塩酸を0.01~100当量程度、好ましくは0.1~3当量程度、アルミニウムを1~100当量、好ましくは1~5当量程度使用するのがよい。反応温度は氷冷下~溶媒の沸点程度であり、反応時間は0.1~96時間程度、好ましくは0.1~24時間程度で反応は有利に進行する。

また反応を進行する目的で、Me t X<sub>n</sub>で表される金属ハロゲン化物(Me tとしては、ニッケル、スズ、亜鉛、セリウム、アルミニウム、銀、水銀、銅、鉛、鉄などの金属を、Xとしてハロゲン原子を、nは1~3を示す)を加えることもできる。

#### (D工程)

一般式(8)で表される化合物を、適当な溶媒中、必要ならば不活性ガス雰囲気下、塩基と反応させ、次いで一般式(9)で表される化合物と反応させることにより、一般式(10)で表される化合物を得ることができる。

このとき、Arが置換基として水酸基を有する場合は、適当な保護基によって保護した後に反応させることもできる。保護基としては、後に脱保護反応によってこの基を除去する際に、他に影響を及ぼさないことがない限り制限はなく、例えばメトキシエトキシメチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、ジフェニルメチルシリル基等を使用でき、これら保護基の導入方法としては、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス 2nd Edition 14-174 (1991)に記載の方法に従って行える。

上記溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えばエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類等が挙げられる。また不活性ガスとしては反応に関与しな

ければ特に制限はなく、例えば窒素、アルゴン等が挙げられる。塩基としては、例えばメチルリチウム、*n*-ブチルリチウム等のアルキルリチウム化合物、臭化エチルマグネシウム、臭化イソプロピルマグネシウム等の有機マグネシウム化合物、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属ハイドライド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物等が挙げられる。

この反応においては、一般式(8)で表される化合物に対して塩基を2~10当量、好ましくは2~3当量程度、一般式(9)で表される化合物を1~2当量程度、好ましくは1~1.2当量程度使用するのがよい。反応温度は塩基との反応においては-78℃~室温程度であり、一般式(9)で表される化合物との反応においては-40~50℃程度である。反応時間は塩基との反応においては0.1~48時間程度、好ましくは0.1~2時間程度、一般式(9)で表される化合物との反応においては、0.1~48時間程度、好ましくは0.1~2時間程度で反応は有利に進行する。

本反応により得られる一般式(10)で表される化合物は、必要に応じて精製することもできるが、精製することなく次の工程に用いることもできる。

#### (E工程)

一般式(10)で表される化合物を、適当な溶媒中、酸化剤と反応させることにより、一般式(2)で表される化合物を得ることができる。

上記溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えばエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のアルキルケトン類、メタノール、エタノール等のアルコール類、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒類、酢酸、水等が例示でき、これらを単独で又は2種以上混合して使用してもよい。酸化剤としては特に限定されるものではないが、 $Me_tM_nO_x$ で表される金属酸化物( $Me_t$ としては、マンガン、ニッケル、タングステン、クロム、バナジウム、チタン、銀、水銀、銅、鉛、鉄などの金属を、*m*は1~3を、*n*は1~3を示す)、次亜塩素酸ナトリウム、CAN(硝酸第二セリウムアンモニウム)、DDQ(2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン)、クロラニル(2,3,5,6-

テトラクロロ-1, 4-ベンゾキノン)、DMSO-ピリジン三酸化硫黄錯体、ジョーンズ試薬、クロクロム酸ピリジニウム、ピリジニウムジクロメイト、ジメチルスルホキシド-塩化オキサリル、過酸化水素、tert-ブチルヒドロパーオキシド等の過酸化物、過ギ酸、過酢酸、メタクロロ過安息香酸等の過酸及びそれらの併用使用が挙げられる。

この反応においては、一般式(10)で表される化合物に対して酸化剤を、1~100当量程度、好ましくは1~10当量程度使用するのがよい。反応温度は氷冷下~溶媒の沸点程度である。反応時間は0.1~96時間程度、好ましくは0.5~12時間程度で反応は有利に進行する。

また、2, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒドの代わりに一般式(9)で表される化合物を、更に一般式(9)で表される化合物の代わりに2, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒドを用い、上記反応式6と同様な反応を行うことにより一般式(2')で表される化合物を得ることもできる。

一般式(9)で表される化合物は公知化合物もしくは公知の方法にて製造でき、例えば一般式(9)で表される化合物中、Arが水酸基を置換基として有する場合は、必要によりこれを例えば適当な溶媒中、塩基の存在下に $R^1(CH_2)_lX$ で表される化合物(7)と反応させることにより、 $R^1$ で置換されていてもよい低級アルコキシ基に変換することもできる。ここで $R^1$ 、 $l$ 、 $X$ は前記に同じものを示す。溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のアルキルケトン類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒類、水等が例示でき、これらを単独で又は2種以上混合して使用してもよい。塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ピペリジン等の有機アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルキル金属ヒドライド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。

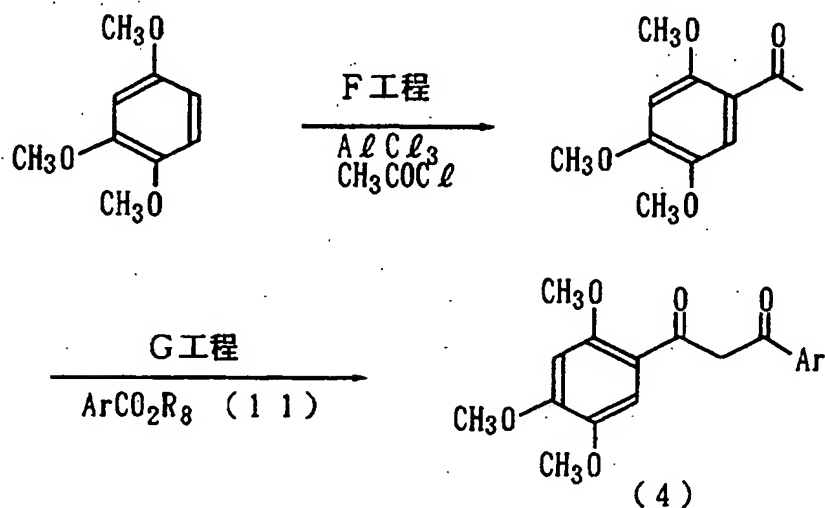
一般式(7)で表される化合物が酸性化合物との塩である場合、塩を塩基によ



り中和し、有機溶媒により抽出し直接それを反応系に加えることもできる。

この反応においては、一般式(9)で表される化合物に対して一般式(7)で表される化合物及び塩基をそれぞれ1～100当量、好ましくは1～20当量程度使用するのがよい。反応温度は氷冷下～溶媒の沸点程度であり、反応時間は0.1～96時間程度、好ましくは0.1～24時間程度で反応は有利に進行する。

### 反応式7



(式中、Ar、Rは前記に同じ。R<sup>8</sup>は低級アルキル基を示す。)

### (F工程)

2, 4, 5-トリメトキシベンゼンを、適当な溶媒中、塩化アルミニウムと反応させ、次いでアセチルクロリドと反応させることにより、2', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノンを得ることができる。

上記溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、二硫化炭素等が挙げられる。

この反応の割合は、2, 4, 5-トリメトキシベンゼンに対して塩化アルミニウムを1～100当量程度、好ましくは1～5当量程度使用するのがよい。反応温度は氷冷下～溶媒の沸点程度、好ましくは氷冷下～室温程度である。反応時間は0.1～96時間程度、好ましくは0.5～24時間程度で反応は有利に進行

する。

(G工程)

2', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノンを適当な溶媒中、塩基の存在下で一般式(11)で表される化合物と反応させることにより、一般式(4)で表される化合物を得ることができる。

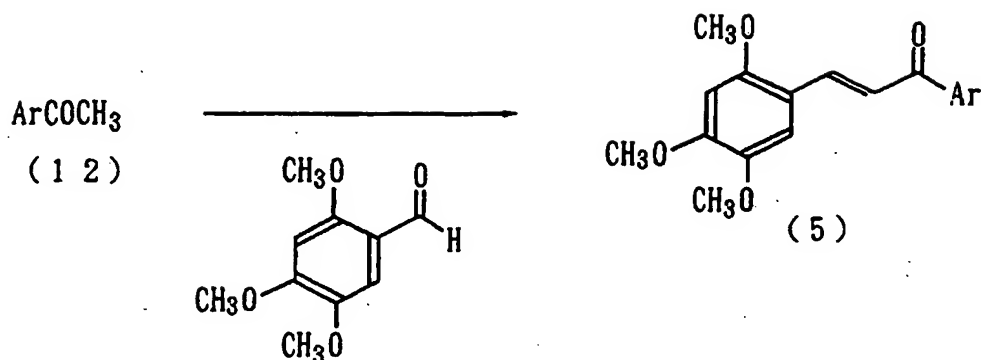
上記溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、水等が挙げられる。

塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ピペリジン等の有機アミン類、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウムtert-ブトキサイド、ナトリウムイソプロポキサイド等のアルカリ金属のアルコキサイド、n-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等のアルキルリチウム化合物、臭化エチルマグネシウム、臭化イソプロピルマグネシウム等の有機マグネシウム化合物、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属ハイドライド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミン等が挙げられる。

この反応においては、2', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノンに対して塩基及び一般式(11)で表される化合物をそれぞれ1~20当量程度、好ましくは1~5当量程度使用するのがよい。反応温度は-78℃~溶媒の沸点程度である。反応時間は0.1~96時間程度、好ましくは0.5~24時間程度で反応は有利に進行する。

また、2', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノンの代わりに、一般式ArCOCH<sub>3</sub>で表される化合物(12)を、更に一般式(11)で表される化合物の代わりに、2, 4, 5-トリメトキシ安息香酸の低級アルキルエステルを用い、上記反応式7と同様な反応を行うことにより一般式(4)で表される化合物を得ることもできる。

## 反応式 8



(式中、Ar は前記に同じ。)

一般式 (12) で表される化合物を、適当な溶媒中、塩基の存在下で 2, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒドと反応させることにより、一般式 (5) で表される化合物を得ることができる。

上記溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ピペリジン等の有機アミン類、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウム *tert*-ブトキサイド、ナトリウムイソプロポキサイド等のアルカリ金属のアルコキサイド、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属ハイドライド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。

この反応においては、一般式 (12) で表される化合物に対して塩基を 1～100 当量、好ましくは 1～5 当量程度、2, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒドを 1～5 当量、好ましくは 1～1.2 当量程度使用するのがよい。

反応温度は水冷下～溶媒の沸点程度であり、反応時間は 0.1～96 時間程度、好ましくは 1～24 時間程度で反応は有利に進行する。

ここで、一般式 (12) で表される化合物中、置換基がメタンスルホアミドで

ある化合物は、一般式(12)で表される化合物中置換基がアミンである化合物を原料として、適当な溶媒中、低級アルキルスルホニルクロライドと反応させることにより一般式(12)で表される化合物を合成することもできる。

低級アルキルスルホニルクロライドとしては、例えばメタンスルホニルクロライド、エタンスルホニルクロライド、プロパンスルホニルクロライド、ブタンスルホニルクロライド等が挙げられる。

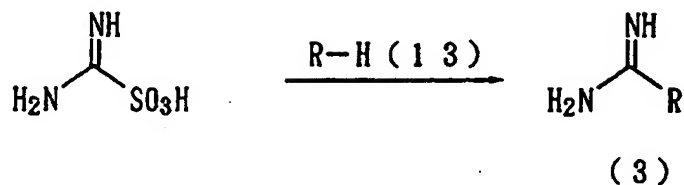
上記溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。また、反応を加速させるために、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン等の有機アミン類を加えてもよく、更にこれらが液体である場合、直接塩基を溶媒として用いることもできる。

N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、クロロ炭酸エチル、ピバロイルクロライド、クロルスルホニルイソシアネート等の縮合剤を加えても反応は有利に進行する。

この反応においては、一般式(12)で表される化合物中置換基がアミノ基である化合物に対してメタンスルホニルクロライドは1~10当量程度、好ましくは1~2当量程度使用するのがよい。反応温度は、氷冷下~溶媒の沸点程度、好ましくは氷冷下~室温程度である。反応時間は0.1~96時間程度で反応は有利に進行する。

また、一般式(12)で表される化合物の代わりに、2', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン、更に2, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒドの代わりに、一般式(9)で表される化合物を用い、上記反応式8と同様な反応を行うことにより一般式(5')で表される化合物を得ることもできる。

## 反応式 9



(式中、Rは前記に同じ。)

アミノイミノメタンスルホン酸を、適当な溶媒中、一般式(13)で表される化合物と反応させることにより、一般式(3)で表される化合物を得ることができる。

上記溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。

この反応においては、アミノイミノメタンスルホン酸に対して一般式(13)で表される化合物を1～10当量程度、好ましくは1～2当量程度使用するのがよい。反応温度は氷冷下～溶媒の沸点程度、好ましくは室温～50℃程度である。反応時間は0.1～96時間程度、好ましくは0.5～24時間程度で反応は有利に進行する。

一般式(3)で表される化合物は、精製せずにそのまま次の反応に用いてもかまわない。またプロトン酸を加え、その塩として単離してもよい。プロトン酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、安息香酸、ピクリン酸、酒石酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。

上記方法により得られた本発明化合物及び各化合物は、通常公知の分離精製手段、例えば濃縮、溶媒抽出、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等を用いることにより単離精製可能である。

本発明の4, 6-ジアリールピリミジン誘導体は、優れた血管新生阻害活性を

有し、血管の異常新生によって生じる種々の疾患の予防・治療剤、特に腫瘍、リウマチ、糖尿病性網膜症、乾せんの予防・治療剤の有効成分として使用できる。

本発明の化合物は、適当な担体を用いて通常の方法に従い、医薬組成物とすることができる。担体としては、通常の薬剤に汎用される各種のもの、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤、界面活性剤等を使用することができる。

本発明の医薬をヒトを含む哺乳動物の治療剤として使用する際の投与単位形態は特に限定されず、治療目的に応じて適宜選択でき、具体的には注射剤、坐剤、外用剤（軟膏剤、貼付剤等）、エアゾール剤等の非経口剤、錠剤、被覆錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、丸剤、懸濁剤、乳剤等の経口剤を挙げられる。

上記各種組成物は、この分野で通常知られた方法により製造することができる。

錠剤、散剤、顆粒剤等の経口用固形製剤の形態に成形するに際しては、担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、メチルセルロース、グリセリン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム等の賦形剤、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、エチルセルロース、水、エタノール、リン酸カリウム等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン酸、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠、二重錠、多層錠等とすることができる。

丸剤の形態に成形するに際しては、担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプ

ン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク糖の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

カプセル剤は上記で例示した各種の担体と混合し、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

坐剤の形態に成形するに際しては、担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、ラノリン、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド、ウィテップゾール（登録商標ダイナマイトノーベル社）等に適当な吸収促進剤を添加して使用できる。

注射剤の形態に成形するに際しては、担体として例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等の希釈剤、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等のpH調整剤及び緩衝剤、ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸、チオ乳酸等の安定化剤等が使用できる。尚、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬組成物中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、無痛化剤、局所麻酔剤等を添加してもよい。これらの担体を添加して、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤を製造することができる。

液体製剤は水性又は油性の懸濁液、溶液、シロップ、エリキシル剤であってもよく、これらは通常の添加剤を用いて常法に従い、調製される。

軟膏剤、例えばペースト、クリーム及びゲルの形態に調製する際には、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等を必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。基剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が使用できる。

貼付剤を製造する場合には、通常の支持体に上記軟膏、クリーム、ゲル、ペースト等を常法により塗布すればよい。支持体としては、綿、スフ、化学繊維から

なる織布、不織布や軟質塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン等のフィルムあるいは発泡体シートが適当である。

本発明医薬組成物中に含有されるべき本発明化合物の量は、剤型、投与経路、投与計画等により異なり一概には言えず、広い範囲から適宜選択されるが、通常組成物中に1～70重量%程度とするのがよい。

本発明の医薬の投与方法は特に限定されず、組成物の形態、患者の年齢、性別その他の条件、患者の症状の程度等に応じて、経腸投与、経口投与、直腸投与、口腔内投与、経皮投与等の投与方法が適宜決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には経口投与され、坐剤の場合には直腸内投与される。注射剤の場合には単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で動脈内、筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。軟膏剤は、皮膚、口腔内粘膜等に塗布される。

本発明の化合物の投与量は、用法、患者の年齢、性別、状態、投与される本発明化合物の種類、その他の条件等に応じて適宜選択されるが、通常0.1～1000mg/kg/日程度、好ましくは0.5～100mg/kg/日程度の範囲となる量を目安とするのがよい。これら本発明の医薬は1日に1回又は2～4回程度に分けて投与することができる。

### 実施例

以下に、参考例、実施例及び薬理試験例を示し、本発明を更に詳しく述べるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 参考例1

氷冷下に、トリフェニルフォスフィン105gの塩化メチレン200ml溶液に、四臭化炭素67gの塩化メチレン100ml溶液を滴下し、5分間攪拌後に2, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド20gの塩化メチレン溶液70mlを滴下した。滴下終了後1時間攪拌した後、水を加え、塩化メチレンにて抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、酢酸エチル：n-ヘキサン）にて分離精製し、2', 2'-ジブロモエチレン-2, 4, 5-トリメトキシベ



ンゼンを31.2g(収率87%)得た。

融点: 71~71.5°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>) δ:

3.82(3H, s), 3.85(3H, s), 3.91(3H, s), 6.48(1H, s), 7.39(1H, s),  
7.60(1H, s)

#### 参考例2

2, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド196gをジメチルホルムアミド1.2リットルに溶解し、氷冷下にトリクロロ酢酸ナトリウム塩24.1gを加え、室温下9時間攪拌した。反応後、氷冷下反応液に水2ℓを加え、析出した固体を濾取し、水、ジエチルエーテルにて洗浄することにより、1-(1-ヒドロキシ-2, 2, 2-トリクロロエチル)-2, 4, 5-トリメトキシベンゼンを272g(収率86%)得た。

融点: 162.5~164°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>) δ:

3.86(3H, s), 3.87(3H, s), 3.91(3H, s), 3.96(1H, d, J=6.3Hz),  
5.56(1H, d, J=6.3Hz), 6.53(1H, s), 7.15(1H, s)

#### 参考例3

臭化鉛0.37g、アルミニウム箔0.41g、2, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド1.96gをジメチルホルムアミド50mlに加え、更に室温下四塩化炭素1.9ml加えて1時間攪拌した。反応終了後氷冷下に2規定塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた粗生成物をメタノールで洗浄することにより1-(1-ヒドロキシ-2, 2, 2-トリクロロエチル)-2, 4, 5-トリメトキシベンゼンを2.49g(収率79%)得た。物性値は参考例2のものと一致した。

#### 参考例4

参考例2又は3で得た1-(1-ヒドロキシ-2, 2, 2-トリクロロエチル)-2, 4, 5-トリメトキシベンゼン31.5gをメタノール100mlに溶解し、粉末状アルミニウム4.05g、濃塩酸1.4mlを加えて12時間加熱還流した。

反応終了後、反応液に水を加え、ジエチルエーテルにて抽出し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、2', 2'-ジクロロエチレン-2, 4, 5-トリメトキシベンゼンを26.2g (収率100%) 得た。

融点: 52~55°C

沸点: 134~136°C/0.3 mmHg

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>) δ:

3.83(3H, s), 3.85(3H, s), 3.91(3H, s), 6.49(1H, s), 7.06(1H, s),

7.39(1H, s)

参考例5 (参考例4の別法)

1-(1-ヒドロキシ-2, 2, 2-トリクロロエチル)-2, 4, 5-トリメトキシベンゼン2.4gをメタノール15mlに溶解し、臭化鉛0.14g、粉末状アルミニウム0.31g、濃塩酸1.2mlを加えて室温下1時間攪拌した。反応終了後、反応液にジエチルエーテルを加え、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、2', 2'-ジクロロエチレン-2, 4, 5-トリメトキシベンゼンを1.78g (収率89%) 得た。物性値は参考例4のものと一致した。

参考例6

パラヒドロキシベンズアルデヒド20g、ジブロモエタン100g、炭酸カリウム40gをジメチルホルムアミド100mlに加え、50°Cで24時間加熱攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルにて抽出し、2規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、酢酸エチル:n-ヘキサン) にて分離精製し、4-(2-ブロモエトキシ)ベンズアルデヒドを15.4g (収率38%) 得た。

融点: 49.5~50°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>) δ:

3.67(2H, t, J=6.2Hz), 4.38(2H, t, J=6.2Hz), 7.03(2H, d, J=11.3Hz),

7.86(2H, d, J=11.3Hz), 9.90(1H, s)

## 参考例 7

参考例 6 で得た 4-(2-ブロモエトキシ)ベンズアルデヒド 5.0 g、N-メチルピペラジン 2.2 g、ジメチルアミノピリジン 2.5 g をテトラヒドロフラン 100 ml に加え 24 時間加熱還流した。反応終了後、2 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、4-(2-(4-メチルピペラジニル)エトキシ)ベンズアルデヒドを 4.5 g (収率 52%) 得た。

## 参考例 8

参考例 1 で得た 2', 2'-ジブロモエチレン-2, 4, 5-トリメトキシベンゼン 10 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に、-78°C 窒素雰囲気下で 1.6 M n-ブチルリチウム 20 ml を加え、室温まで温度を上昇させた。次いでパラホルミル安息香酸メチル 2.7 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を加え室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、n-ヘキサン-酢酸エチルで再結晶し 1-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル-2-ニルを 8.2 g (収率 79%) 得た。

融点: 128~130°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ:

2.43(1H, d, J=6.1Hz), 3.83(3H, s), 3.91(3H, s), 3.93(3H, s),

5.78(1H, d, J=6.1Hz), 6.49(1H, s), 6.91(1H, s), 7.74(2H, d, J=8.3Hz),

8.08(2H, d, J=8.3Hz)

## 参考例 9

参考例 8 で得た 1-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1-ヒドロキシプロピル-2-ニル 8.2 g を塩化メチレン 300 ml に溶解し、活性化二酸化マンガンを 50 g を加え、室温で 3 時間攪拌した。活性化二酸化マンガンを濾過で除去後、濾液を減圧下濃縮し、残渣に n-ヘキサン-酢酸エチルを加えることにより結晶を析出させ、1-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-

プロピニル-1-オンを7.6 g (収率93%) 得た。

融点: 137~139°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.87(3H, s), 3.97(6H, s), 4.00(3H, s), 6.53(1H, s), 7.09(1H, s),

8.17(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.38(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

#### 参考例 10

参考例 8、9 と同様の方法で下記化合物を得た。

(a) 1, 3-ジ(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オン

融点: 177~179°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.86(3H, s), 3.92(3H, s), 3.94(3H, s), 3.95(3H, s), 3.98(6H, s),

7.11(1H, s), 7.50(1H, s), 7.54(1H, s), 7.78(1H, s)

(b) 1-(4-ジメチルアミノフェニル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オン

融点: 176.5~178°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.10(6H, s), 3.86(3H, s), 3.95(3H, s), 3.97(3H, s), 6.52(1H, s),

6.69(2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.09(1H, s), 8.19(2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ )

(c) 1-(4-ジメチルアミノナフチル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オン

融点: 104~106°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.03(6H, s), 3.87(3H, s), 3.96(3H, s), 3.98(3H, s), 6.52(1H, s),

7.03(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.11(1H, s), 7.46~7.68(2H, m),

8.19(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.76(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 9.44(1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ )

(d) 1-(3-ピリジル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オン

融点: 149~151°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ :

3.88(3H, s), 3.97(3H, s), 4.00(3H, s), 6.53(3H, s), 7.09(3H, s),

7.46(1H, dd, J=4.9, 8.0Hz), 8.50(1H, ddd, J=2.0, 2.0, 8.0Hz),

8.82(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 9.56(1H, d, J=2.0Hz)

(e) 1 - (4 - (2 - ジメチルアミノエチレンオキシ) フェニル) - 3 -  
(2, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロピニル - 1 - オン

融点 : 47 ~ 49 °C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ :

2.36(6H, s), 2.77(2H, t, J=5.1Hz), 3.86(3H, s), 3.96(3H, s), 3.99(3H, s),

4.16(2H, t, J=5.6Hz), 6.52(1H, s), 7.00(2H, d, J=8.9Hz), 7.08(1H, s),

8.27(2H, d, J=8.9Hz)

(f) 1 - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メトキシエトキシメトキシフェニル)  
- 3 - (2, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロピニル - 1 - オン

融点 : 94 ~ 96 °C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ :

3.37(3H, s), 3.51~3.59(2H, m), 3.86(3H, s), 3.93(3H, s),

3.94~4.03(2H, m), 3.95(6H, s), 3.96(3H, s), 5.31(2H, s), 6.52(1H, s),

7.11(1H, s), 7.61(2H, s)

(g) 1 - (4 - ピペリジルフェニル) - 3 - (2, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロピニル - 1 - オン

融点 : 180 ~ 183 °C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ :

1.68(6H, bs), 3.42(4H, bs), 3.86(3H, s), 3.95(3H, s), 3.97(3H, s),

6.52(1H, s), 6.88(2H, d, J=9.1Hz), 7.09(1H, s), 8.17(2H, d, J=9.1Hz)

(h) 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロピニル - 1 - オン

融点 : 140 ~ 142 °C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ :

3.86(3H, s), 3.96(3H, s), 3.97(3H, s), 6.52(1H, s), 7.07(1H, s),

7.47(2H, d, J=8.6Hz), 8.24(2H, d, J=8.6Hz)

(i) 1-(2-ニトロフェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オン

融点: 168~170°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ:

3.84(3H, s), 3.89(3H, s), 3.94(3H, s), 6.90(1H, s), 6.98(1H, s),

7.63~7.74(2H, m), 7.84~7.87(2H, m), 7.99~8.02(2H, m)

(j) 1-(4-(2-プロモエチレンオキシ)フェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オン

融点: 113~116°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ:

3.68(2H, t, J=6.2Hz), 3.86(3H, s), 3.96(3H, s), 3.98(3H, s),

4.39(2H, t, J=6.2Hz), 6.52(1H, s), 6.99(2H, t, J=9.1Hz), 7.08(1H, s),

8.28(2H, t, J=9.1Hz)

(k) 1-(4-メトキシエトキシメトキシフェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オン

融点: 77~79°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ:

3.38(3H, s), 3.51~3.58(2H, m), 3.79~3.89(2H, m), 3.87(3H, s),

3.96(3H, s), 3.98(3H, s), 5.36(2H, s), 6.53(1H, s), 7.09(1H, s),

7.14(2H, d, J=8.8Hz), 8.27(2H, d, J=8.8Hz)

(l) 1-(4-(4-メチルピペラジニルエチレンオキシ)フェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ:

2.30(3H, s), 2.48(4H, bs), 2.94(4H, bs), 2.86(2H, t, J=5.8Hz),

3.86(3H, s), 3.96(3H, s), 3.97(3H, s), 4.20(2H, d, J=5.8Hz), 6.52(1H, s),

6.98(2H, d, J=8.3Hz), 7.08(1H, s), 8.26(2H, d, J=8.3Hz)

(m) 1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

3.85(3H, s), 3.89(3H, s), 3.94(3H, s), 6.45~6.60(3H, m), 7.07(1H, s),

8.29(1H, d, J=8.8Hz)

(n) 1-(2, 4-ジクロロフェニル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オン

融点: 143~145°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

3.85(3H, s), 3.92(3H, s), 3.95(3H, s), 6.49(3H, s), 7.03(3H, s),

7.37(1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.49(1H, d, J=2.0Hz), 8.20(1H, d, J=8.6Hz)

(o) 1-(2, 5-ジメトキシフェニル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オン

融点: 62~64°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

3.82(3H, s), 3.88(3H, s), 3.93(3H, s), 6.47~6.58(3H, m), 7.08(1H, s),

8.28(1H, d, J=8.9Hz)

(p) 1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オン

融点: 168~170°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>) δ :

3.86(3H, s), 3.93(3H, s), 3.95(3H, s), 3.96(3H, s), 3.97(6H, s),

6.52(1H, s), 7.10(1H, s), 7.61(2H, s)

#### 参考例 11

氷冷下、2'-アミノ-4', 5'-ジメトキシアセトフェノン 15.6 g のピリジン 120 ml 溶液に、メタンスルホン酸クロリド 10.3 g を滴下し、24 時間攪拌した。減圧下溶媒を濃縮後、水を加えることにより結晶が析出した。濾取し、水、エタノールで順次洗浄し、乾燥することにより 2'-メタンスルホアミド-4', 5'-ジメトキシアセトフェノンを 20.5 g (収率 94%) 得た。次にこの化合物 12.8 g、2, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド 9 g をエタノールに懸濁させた後、水酸化ナトリウム 3.19 g を加え、室温で 24 時

間攪拌した。析出した結晶を濾取し、乾燥することにより、1-(2'-メタン  
スルホアミド-4', 5'-ジメトキシフェニル)-3-(2, 4, 5-トリメ  
トキシフェニル)-2-プロペニル-1-オンを12.7g (収率60%) 得た。

#### 参考例 1 2

参考例 1 1 と同様な方法で下記化合物を得た。

(q) 1-(4-メチルチオフェニル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフ  
ェニル)-2-プロペニル-1-オン

融点: 102~104℃

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ:

3.89(3H, s), 3.92(3H, s), 3.96(3H, s), 6.54(1H, s), 7.23(2H, d, J=8.6Hz),

7.38(1H, s), 7.52(2H, d, J=8.6Hz), 7.61(1H, s), 7.65(1H, s)

(r) 1-(4-チアゾリル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)  
-2-プロペニル-1-オン

融点: 175~178℃

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ:

3.91(3H, s), 3.92(3H, s), 3.95(3H, s), 6.51(1H, s), 7.22(1H, s),

7.67(1H, d, J=3.0Hz), 7.80(1H, d, J=16.0Hz), 8.04(1H, d, J=3.0Hz),

8.40(1H, d, J=16.0Hz)

#### 参考例 1 3

塩化アルミニウム47.5gを塩化メチレンに加え、氷冷下に2, 4, 5-トリ  
メトキシベンゼン30g、次いでアセチルクロリド13mlを加え、室温で6時  
間攪拌した。反応終了後、氷冷下に1規定塩酸を加え、塩化メチレンにて抽出後、  
1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫  
酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、得られた粗生成物をエタ  
ノールで洗浄することにより2', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノンを  
18.6g (収率50%) 得た。

融点: 91~93℃

<sup>1</sup>H-NMR(CDCℓ<sub>3</sub>) δ:

2.60(3H, s), 3.88(3H, s), 3.92(3H, s), 3.95(3H, s), 6.51(1H, s),



7.43(1H, s)

## 参考例 1 4

2, 4, 5-トリメトキシ安息香酸 21.2 g に室温下塩化チオニル 30 ml を加え、4 時間加熱還流した後、反応液を減圧下留去した。得られた残渣に氷冷下ジクロロメタン 50 ml、メタノール 10 ml、トリエチルアミン 20 ml を加え、1 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出し、1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより粗生成物を得、次いでメタノールで洗浄することにより 2, 4, 5-トリメトキシ安息香酸メチル 14.6 g (収率 65%) 得た。

融点: 91.5 ~ 92.5 °C

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.88(6H, s), 3.91(3H, s), 3.94(3H, s), 6.54(1H, s), 7.41(1H, s)

## 参考例 1 5

参考例 1 4 で得た 2, 4, 5-トリメトキシ安息香酸メチル 2.5 g と参考例 1 3 で得た 2', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン 2.1 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、氷冷下に 60% 水素化ナトリウム 0.8 g を加え、室温下で 1 時間、100 °C で 1 時間加熱攪拌した。氷冷下、反応液に水、酢酸エチルを加え、析出した黄色粉末を濾取し、水、酢酸エチルにて洗浄することにより、1, 3-ジ(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1, 3-プロパンジオンを 3.3 g (収率 82%) 得た。

融点: 173 ~ 176 °C

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.92(6H, s), 3.96(12H, s), 6.55(2H, s), 7.58(2H, s), 7.61(1H, s)

## 参考例 1 6

参考例 1 5 と同様な方法で 1-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1, 3-プロパンジオンを得た。

融点: 154 ~ 156 °C

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

3.80(6H, s), 3.91(6H, s), 3.94(3H, s), 4.01(3H, s), 6.83(1H, s),  
7.24(2H, s), 7.32(1H, s), 7.48(1H, s)

#### 参考例 17

イミダゾール 1.2 g、60%水素化ナトリウム 0.7 g をジメチルホルムアミド 100 ml に加え室温で 10 分間攪拌した。次に参考例 10 (j) で得た 1-(4-(2-プロモエチレンオキシ)フェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オン 7.3 g を加え 24 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した沈殿を濾取し、水、メタノールで洗浄することにより、1-(4-(2-イミダゾリルエチレンオキシ)フェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンを 3.0 g (収率 43%) 得た。

融点: 143~146°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>3</sub>) δ:

3.86(3H, s), 3.96(3H, s), 3.97(3H, s), 4.31(2H, d, J=4.8Hz),  
4.39(2H, d, J=4.8Hz), 6.52(1H, s), 6.96(2H, d, J=8.8Hz),  
7.02~7.13(2H, m), 7.62(1H, s), 8.27(2H, d, J=8.8Hz)

#### 参考例 18

参考例 17 と同様な方法で 1-(4-(N-フタルイミノイルエチレンオキシ)フェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンを得た。

融点: 174~176°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>3</sub>) δ:

3.86(3H, s), 3.96(3H, s), 3.97(3H, s), 4.15(2H, d, J=5.7Hz),  
4.30(2H, d, J=5.7Hz), 6.52(1H, s), 6.96(2H, d, J=8.9Hz), 7.07(1H, s),  
7.68~7.77(2H, m), 7.84~7.91(2H, m), 8.24(2H, d, J=8.9Hz)

#### 実施例 1

参考例 9 で得た 1-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オン 5.0 g をジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、酢酸ナトリウム 1.27 g、1,1-ジメチルグアニ

ジン硫酸塩 2. 1 g を加え、150℃で12時間加熱攪拌した。放冷後、水を加えることにより結晶を析出させ、表1記載の化合物1を2.6 g (収率44%) 得た。

#### 実施例 2

少量の水にカリウム *tert*-ブトキサイド 0.18 g、1,1-ジメチルグアニジン硫酸塩 0.2 g を加え、更にジメチルホルムアミド 20 ml、参考例 10 (a) で得た 1,3-ジ(2,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オン 0.5 g を加え、150℃で12時間加熱攪拌した。放冷後、水を加えることにより結晶を析出させ、表1記載の化合物2を0.43 g (収率73%) 得た。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> :

606 679 756 811 860 896 954 1030 1085 1157 1181 1208 1244 1269 1304  
1340 1348 1398 1412 1423 1440 1451 1458 1467 1515 1546 1548 1552  
1556 1610 2838 2903 2937 3002

#### 実施例 3

参考例 10 (a) で得た 1,3-ジ(2,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンと、グアニジン炭酸塩を原料として実施例 1 と同様な方法で表1記載の化合物3を合成した。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> :

570 758 860 867 1031 1045 1197 1209 1220 1271 1309 1341 1350 1433  
1443 1461 1518 1537 1554 1587 1609 1624 3370 3468

#### 実施例 4

参考例 10 (b) で得た 1-(4-ジメチルアミノフェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンと、グアニジン炭酸塩を原料として実施例 2 と同様な方法で表1記載の化合物4を合成した。

#### 実施例 5

参考例 10 (c) で得た 1-(4-ジメチルアミノナフチル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンと、1,1-ジメチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 2 と同様な方法で表2記載の化合物5を合

成した。

#### 実施例 6

参考例 10 (d) で得た 1-(3-ピリジル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンと、1, 1-ジメチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 2 と同様な方法で表 2 記載の化合物 6 を合成した。

#### 実施例 7

参考例 10 (b) で得た 1-(4-ジメチルアミノフェニル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンと、1, 1-ジメチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 2 と同様な方法で表 2 記載の化合物 7 を合成した。

#### 実施例 8

参考例 10 (e) で得た 1-(4-(2-ジメチルアミノエチレンオキシ)フェニル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンと、1, 1-ジメチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 2 と同様な方法で表 2 記載の化合物 8 を合成した。

#### 実施例 9

参考例 10 (a) で得た 1, 3-ジ(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンと、1, 1-ジエチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 1 と同様な方法で表 3 記載の化合物 9 を合成した。

#### 実施例 10

参考例 10 (g) で得た 1-(4-ピペリジルフェニル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンと、1, 1-ジメチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 2 と同様な方法で表 3 記載の化合物 10 を合成した。

#### 実施例 11

参考例 10 (h) で得た 1-(4-クロロフェニル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンと、1, 1-ジメチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 2 と同様な方法で表 3 記載の化合物 11 を合成した。

## 実施例 1 2

参考例 1 0 (i) で得た 1 - (2 - ニトロフェニル) - 3 - (2, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロピニル - 1 - オンと、1, 1 - ジメチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 1 と同様な方法で表 3 記載の化合物 1 2 を合成した。

## 実施例 1 3

参考例 1 7 で得た 1 - (4 - (2 - イミダゾリルエチレンオキシ) フェニル) - 3 - (2, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロピニル - 1 - オンと、1, 1 - ジエチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 2 と同様な方法で表 4 記載の化合物 1 3 を合成した。

## 実施例 1 4

参考例 1 0 (k) で得た 1 - (4 - メトキシエトキシメトキシフェニル) - 3 - (2, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロピニル - 1 - オンと、1, 1 - ジエチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 2 と同様な方法で表 4 記載の化合物 1 4 を合成した。

## 実施例 1 5

参考例 1 0 (1) で得た 1 - (4 - (4 - メチルピペラジニルエチレンオキシ) フェニル) - 3 - (2, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロピニル - 1 - オンと、1, 1 - ジエチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 2 と同様な方法で 2 - ジエチルアミノ - 4 - (4 - (4 - メチルピペラジニルエチレンオキシ) フェニル) - 6 - (2, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ピリミジンを合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

1. 28(6H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2. 30(3H, s), 2. 49(4H, bs), 2. 64(4H, bs),  
2. 85(2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3. 77(4H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3. 91(3H, s), 3. 92(3H, s),  
3. 96(3H, s), 4. 18(2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6. 61(1H, s), 6. 99(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ),  
7. 63(1H, s), 7. 81(1H, s), 8. 07(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )

更に塩酸を作用させることにより塩酸塩として表 4 記載の化合物 1 5 を合成した。

## 実施例 1 6

参考例 18 で得た 1-(4-(N-フタルイミノイルエチレンオキシ)フェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンと、1,1-ジエチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 2 と同様な方法で表 4 記載の化合物 16 を合成した。

#### 実施例 17

参考例 10 (m) で得た 1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンと、1,1-ジエチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 2 と同様な方法で表 5 記載の化合物 17 を合成した。

#### 実施例 18

参考例 10 (n) で得た 1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンと、1,1-ジエチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 2 と同様な方法で表 5 記載の化合物 18 を合成した。

#### 実施例 19

参考例 10 (o) で得た 1-(2,5-ジメトキシフェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンと、1,1-ジエチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 2 と同様な方法で表 5 記載の化合物 19 を合成した。

#### 実施例 20

参考例 10 (p) で得た 1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンと、1,1-ジエチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 2 と同様な方法で 2-ジエチルアミノ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-6-(2,4,5-トリメトキシフェニル)ピリミジンを合成した。

融点: 110~112°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>2</sub>) δ:

1.29(6H, t, J=7.0Hz), 3.77(4H, q, J=7.0Hz), 3.90(3H, s), 3.91(3H, s),  
3.92(3H, s), 3.95(9H, s), 6.61(1H, s), 7.37(2H, s), 7.61(1H, s),

7.80(1H, s)

更にこの化合物 30 g のエタノール 300 ml 溶液に、濃塩酸 11 ml を加えて加熱溶解した。放冷後、析出した塩を濾取することにより表 5 記載の化合物 20 を 29 g (収率 89%) 得た。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:

1127 1215 1245 1264 1279 1324 1336 1399 1423 1453 1467 1509 1521  
1561 1587 1606 1625 2936 2948 2968

#### 実施例 2 1

アミノイミノメタンスルホン酸 1.2 g をメタノール 50 ml に懸濁し、氷冷下にピペリジン 0.85 g を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去することにより 1, 1-(N-ピペリジル)グアニジンを得た。得られた 1, 1-(N-ピペリジル)グアニジンと、参考例 10 (a) で得た 1, 3-ジ(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンを原料として実施例 2 と同様な方法で表 6 記載の化合物 21 を合成した。

#### 実施例 2 2

アミノイミノメタンスルホン酸 1.2 g をメタノール 50 ml に懸濁し、氷冷下にモルホリン 0.87 g を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去することにより 1, 1-(N-モルホリノ)グアニジンを得た。この化合物にピクリン酸の飽和溶液 50 ml を加え、析出した塩を濾取することにより 1, 1-(N-モルホリノ)グアニジンプクリン酸塩を 1.963 g (収率 56.7%) 得た。得られた 1, 1-(N-モルホリノ)グアニジンプクリン酸塩と、参考例 10 (a) で得た 1, 3-ジ(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンを原料として実施例 2 と同様な方法で表 6 記載の化合物 22 を合成した。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:

586 758 813 859 870 949 1000 1032 1083 1110 1121 1151 1207 1219 1264  
1271 1307 1330 1350 1423 1438 1444 1466 1515 1538 1554 1586 1609  
2837 2936

#### 実施例 2 3

アミノイミノメタンスルホン酸 1.2 g をメタノール 50 ml に懸濁し、氷冷下に N-メチルピペリジン 1.0 g を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去することにより 1, 1-(N-(N-メチル)ピペラジニル)グアニジンを得た。得られた 1, 1-(N-(N-メチル)ピペラジニル)グアニジンと、参考例 10(a) で得た 1, 3-ジ(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンを原料として実施例 2 と同様な方法で表 6 記載の化合物 23 を合成した。

#### 実施例 24

参考例 10(f) で得た 1-(3, 5-ジメトキシ-4-メトキシエトキシメトキシフェニル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンと 1, 1-ジメチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 1 と同様な方法で 2-ジメチルアミノ-4-(3, 5-ジメトキシ-4-メトキシエトキシメトキシフェニル)-6-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリミジンを合成した。次に氷冷下、この化合物 10 g のメタノール 50 ml 溶液に、4 N 塩酸の酢酸エチル溶液 11 ml を加え 50 °C で 4 時間加熱攪拌した。放冷後、エーテルを加え析出した塩を濾取することにより表 6 記載の化合物 24 を 7.12 g (収率 79%) 得た。

#### 実施例 25

参考例 10(k) で得た 1-(4-メトキシエトキシメトキシフェニル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンと、1, 1-ジエチルグアニジン硫酸塩を原料として 2-ジエチルアミノ-4-(4-メトキシエトキシメトキシフェニル)-6-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリミジンを得た。更にこの化合物を実施例 24 と同様な方法で表 7 記載の化合物 25 を合成した。

#### 実施例 26

参考例 10(k) で得た 1-(4-メトキシエトキシメトキシフェニル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピニル-1-オンと、1, 1-ジメチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 24 と同様な方法で表 7 記載の化合物 26 を合成した。



## 実施例 27

水 3 ml に、参考例 11 で得た 1-(2'-メタンスルホアミド-4', 5'-ジメトキシフェニル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロペニル-1-オン 5.4 g、カリウム *tert*-ブトキサイド 1.3 g、1, 1-ジエチルグアニジン硫酸塩 1.75 g、ジメチルホルムアミド 50 ml を順次加え、140℃で24時間加熱攪拌した。放冷後、溶媒を減圧下濃縮し、水を加え、酢酸エチルにて抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、酢酸エチル：n-ヘキサン）にて分離精製し、表7記載の化合物27を1.3 g（収率20%）得た。

## 実施例 28

参考例 12 (q) で得た 1-(4-メチルチオフェニル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロペニル-1-オンと、グアニジン炭酸塩を原料として実施例 27 と同様な方法で表7記載の化合物28を合成した。

## 実施例 29

参考例 12 (q) で得た 1-(4-メチルチオフェニル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロペニル-1-オンと、1, 1-ジメチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 27 と同様な方法で表8記載の化合物29を合成した。

## 実施例 30

参考例 12 (r) で得た 1-(4-チアゾリル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロペニル-1-オンと、1, 1-ジメチルグアニジン硫酸塩を原料として実施例 27 と同様な方法で表8記載の化合物30を合成した。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:

593 749 767 812 846 859 1029 1040 1070 1083 1160 1184 1211 1227 1247  
1277 1313 1346 1401 1436 1465 1513 1552 1563 1612 2832 2911 2939

3101

## 実施例 31

実施例 3 で得た化合物 1.0 g、無水メタンスルホン酸 1.0 g、ジメチルアニ

リン 0.33 ml を混合し、120℃で24時間加熱攪拌した。反応溶液をそのままメタノールに加え、析出した結晶を濾取し、乾燥することにより、表8記載の化合物31を0.97 g (収率69%) 得た。

#### 実施例32

実施例3で得た化合物3.0 g を無水酢酸50 ml に溶解し、100℃で24時間加熱攪拌した。反応溶液を氷冷下放置することにより、析出した結晶を濾取し、乾燥することにより、表8記載の化合物32を1.1 g (収率33%) 得た。

#### 実施例33

実施例3で得た化合物3.0 g を無水酢酸50 ml に溶解し、100℃で24時間加熱攪拌した。反応溶液を氷冷下放置することにより、生成した沈殿を濾取し、濾液にエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、乾燥することにより、表9記載の化合物33を1.8 g (収率50%) 得た。

#### 実施例34

実施例3で得た化合物0.85 g、*n*-ブチルアルデヒド1 ml を加えた酢酸30 ml、エタノール10 ml の混合溶液に、氷冷下水素化シアノホウ素ナトリウム0.13 g 加えた。72時間室温で攪拌し反応を終了させた後、溶媒を減圧下留去し、水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、酢酸エチル：*n*-ヘキサン）にて分離精製し、表9記載の化合物34を0.3 g (収率31%) 得た。

#### 実施例35

実施例3で得た化合物0.85 g、*n*-ブチルアルデヒド1 ml を加えた酢酸30 ml、エタノール10 ml の混合溶液に、氷冷下水素化シアノホウ素ナトリウム0.13 g 加えた。室温で8時間攪拌後更に水素化シアノホウ素ナトリウム0.13 g を加えた。12時間室温で攪拌し反応を終了させた後、溶媒を減圧下留去し、水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、酢酸エチル：*n*-ヘキサン）にて分離精製し、表9記載の化合物35を0.37 g (収率34%) 得た。

## 実施例 3 6

実施例 1 6 で得た化合物 1 5. 9 g、ヒドラジン 1 水和物 2 ml をエタノール 1 0 0 ml に加え、4 時間加熱還流した。放冷後析出した副生成物を濾取し、濾液を減圧下濃縮することにより、結晶を析出させ、表 9 記載の化合物 3 6 を 1 1. 2 g (収率 9 0 %) 得た。

## 実施例 3 7

実施例 3 6 で得た化合物 2. 4 7 g、パラトルエンスルホン酸 5 0 mg、ブチルアルデヒド 0. 6 ml をベンゼン 1 0 0 ml に加え、ディーン-スタークの装置を用い水を除きながら 2 4 時間加熱還流した。減圧下溶媒を濃縮し、残渣にエタノール 5 0 ml を加え、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 0. 2 1 g を加え、室温で 1 2 時間攪拌した。反応後、水を加えクロロホルムにて抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、クロロホルム: メタノール) にて分離精製し、2-ジエチルアミノ-4-(4-(2-プロピルアミノエトキシ)フェニル)-6-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリミジンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0. 93(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1. 22~1. 69(7H, m), 2. 69(2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ),

3. 03(2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3. 77(4H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3. 90(3H, s), 3. 92(3H, s),

3. 95(3H, s), 4. 14(2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6. 61(1H, s), 6. 99(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ),

7. 63(1H, s), 7. 81(1H, s), 8. 08(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

更に塩酸を作用させることにより塩酸塩として表 1 0 記載の化合物 3 7 を 1. 1 g (収率 4 0 %) 得た。

## 実施例 3 8

氷冷下、6 0 % 水素化ナトリウム 0. 6 g 加えたジメチルホルムアミド 5 0 ml 溶液に、実施例 2 5 で得た化合物 5 g を加え室温で 1 0 分間攪拌した。次に、ジメチルアミノエチレンクロライドのエーテル溶液 (エーテル 2 0 ml、水 2 0 ml にジメチルアミノエチレンクロライド塩酸塩 3. 5 g、水酸化ナトリウム 1 g を加え、有機層を分取することによって得られる) を加え、1 0 0 °C で 1 時間加熱攪拌した。放冷後、水を加えることによって析出する結晶を濾取し乾燥することに

より 2-ジエチルアミノ-4-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル)-6-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリミジンを合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1. 28(6H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2. 35(6H, s), 2. 76(2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ),  
3. 77(4H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3. 91(3H, s), 3. 92(3H, s), 3. 96(3H, s),  
4. 13(2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 6. 61(1H, s), 7. 01(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 63(1H, s),  
7. 81(1H, s), 8. 07(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

更に塩酸を作用させることにより塩酸塩として表 10 記載の化合物 38 を  
5. 0 g (収率 85%) 得た。

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$  :

1020 1121 1184 1216 1250 1280 1288 1311 1323 1338 1347 1398 1428  
1436 1453 1469 1494 1514 1581 1601 1627 2701 2934 2949 2956 2972  
3180 3377 3388 3392 3398 3405 3412 3433 3439 3489

#### 実施例 39

実施例 38 と同様な方法で、ジメチルアミノエチレンクロライド塩酸塩の代わりに 2-モルホリノエチレンクロライド塩酸塩を原料として、2-ジエチルアミノ-4-(4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)-6-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリミジンを合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  :

1. 28(6H, t,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 2. 60(4H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 2. 84(2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ),  
3. 71~3. 84(8H, m), 3. 91(3H, s), 3. 92(3H, s), 3. 96(3H, s),  
4. 19(2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 6. 61(1H, s), 6. 99(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7. 63(1H, s),  
7. 81(1H, s), 8. 07(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ )

更に塩酸を作用させることにより塩酸塩として表 10 記載の化合物 39 を合成した。

#### 実施例 40

実施例 38 と同様な方法で、ジメチルアミノエチレンクロライド塩酸塩の代わりに 3-ジメチルアミノプロピルクロライド塩酸塩を原料として、2-ジエチルアミノ-4-(4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル)-6-(2,

4, 5-トリメトキシフェニル) ピリミジン) を合成した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  :

- 1.26(6H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.98(2H, tt,  $J=7.3, 6.5\text{Hz}$ ), 2.26(6H, s),  
 2.47(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.77(4H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.90(3H, s), 3.92(3H, s),  
 3.96(3H, s), 4.08(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 6.61(1H, s), 6.98(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
 7.63(1H, s), 7.81(1H, s), 8.07(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

更に塩酸を作用させることにより塩酸塩として表 11 記載の化合物 40 を合成した。

#### 実施例 41

実施例 38 と同様な方法で、ジメチルアミノエチレンクロライド塩酸塩の代わりに 2-(N-ピペラジニル) エチレンクロライド塩酸塩を原料として、表 11 記載の化合物 41 を合成した。

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$  :

834 1027 1044 1179 1208 1228 1250 1278 1290 1307 1314 1353 1434 1509  
 1544 1556 1585 1608 2330 2341 2360 2364 2933

#### 実施例 42

氷冷下、60%水素化ナトリウム 0.6 g を加えたジメチルホルムアミド 50 ml 溶液に、実施例 25 で得た化合物 5 g を加え室温で 10 分間攪拌した。次に、t-ブチルジフェニルシラノキシエチレンヨードライド 2.0 g を加え、室温で 24 時間攪拌した。水を加えクロロホルム-酢酸エチルにて抽出後、2N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、テトラヒドロフラン 100 ml、1N-テトラブチルアンモニウムフロリド 10 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応後、水を加えクロロホルムにて抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、残渣にメタノールを加え析出する結晶を濾取し乾燥することにより、表 11 記載の化合物 42 を 0.72 g (収率 33%) 得た。

#### 実施例 43

氷冷下、実施例 25 で得た化合物 2.38 g をピリジン 40 ml に溶解し、オキシ塩化リン 0.7 ml を滴下した。40 分攪拌後、この溶液を氷と飽和炭酸水素ナ

トリウム水溶液の中に注ぎ濃塩酸でpH=1に調整した。析出した結晶を濾取し、水洗、乾燥することにより、表12記載の化合物43を2.5g(収率90%)得た。

#### 実施例44

実施例38で得た化合物9.24gを塩化メチレン100mlに溶解し、メタクロロ過安息香酸4.5gの塩化メチレン50ml溶液を滴下し、室温で10分間反応させた。溶液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、クロロホルム:メタノール)にて分離精製した。更に、酢酸エチル150mlに溶解し、4N塩酸の酢酸エチル溶液を5.5ml加え、析出した塩を濾取、乾燥することにより、表12記載の化合物44を8.28g(収率81%)得た。

#### 実施例45(化合物9の別法)

実施例9により合成された表1記載の化合物9は、次のような別法によっても合成される。

イソプロパノール5mlに60%水素化ナトリウム0.1gを加え、82℃に加熱後50℃にて1,1-ジエチルグアニジン硫酸塩0.36gを加え、82℃にて1時間攪拌した。反応液を70℃に冷却した後、参考例15で得た、1,3-ジ(2,4,5-トリメトキシフェニル)-1,3-プロパジオン0.4gを加え、82℃にて3時間、100℃にて16時間攪拌した。反応終了後、氷冷下反応液に水を加え析出した固体を濾取し、水、ジエチルエーテルにて洗浄することにより、表3記載の化合物9を0.32g(収率66%)得た。

#### 実施例46

実施例45と同様な方法で、1,3-ジ(2,4,5-トリメトキシフェニル)-1,3-プロパンジオンの代わりに1-(2,4,5-トリメトキシフェニル)-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,3-プロパンジオンを原料として、4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-6-(2,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ジエチルアミノピリミジン合成し、更に塩酸を作用させることにより塩酸塩として表5記載の化合物20を得た。

上記実施例で得られた本発明化合物のデータを表1~表12に示す。

表 1

No.	構造式	NMR Data 1
1		融点: 171~173℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 3.34(6H, s) 3.91(3H, s) 3.94(3H, s) 3.95(3H, s) 3.97(3H, s) 6.62(1H, s) 7.73(1H, s) 7.80(1H, s) 8.13(2H, bd) 8.18(2H, bd)
2		融点: 177~179℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 3.38(6H, s) 3.88(6H, s) 3.93(6H, s) 3.95(6H, s) 6.61(2H, s) 7.76(2H, s) 7.91(1H, s)
3		融点: 229~231℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 3.88(6H, s) 3.94(6H, s) 3.95(6H, s) 5.02(2H, bs) 6.61(2H, s) 7.58(2H, s) 7.94(1H, s)
4		融点: 174~176℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 3.04(6H, s) 3.88(3H, s) 3.94(3H, s) 3.95(3H, s) 5.02(2H, bs) 6.61(1H, s) 6.77(2H, d, J=8.9Hz) 7.58(1H, s) 7.67(1H, s) 7.98(2H, d, J=8.9Hz)

表 2

No.	構造式	NMR Data 1
5		融点: 163~165°C 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 2.94(6H, s) 3.32(6H, s) 3.85(3H, s) 3.95(6H, s) 6.59(1H, s) 7.14(1H, d, J=7.9Hz) 7.42~7.54(2H, m) 7.50(1H, s) 7.69(1H, d, J=7.9Hz) 7.83(1H, s) 8.26~8.34(1H, m) 8.47~8.55(1H, m)
6		融点: 149~151°C 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 3.34(6H, s) 3.92(3H, s) 3.94(3H, s) 3.97(3H, s) 6.62(1H, s) 7.41(1H, dd, J=7.9, 5.0Hz) 7.73(1H, s) 7.82(1H, s) 8.41(1H, ddd, J=1.8, 1.8, 7.9Hz) 8.68(1H, dd, J=1.8, 5.0Hz) 9.30(1H, d, J=1.8Hz)
7		融点: 206~208°C 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 3.03(6H, s) 8.06(2H, d, J=8.9Hz) 3.32(6H, s) 3.88(3H, s) 3.93(3H, s) 3.95(3H, s) 6.61(1H, s) 6.78(2H, d, J=8.9Hz) 7.61(1H, s) 7.77(1H, s)
8		融点: 127~129°C 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 2.36(6H, s) 2.76(2H, t, J=5.8Hz) 3.32(6H, s) 3.90(3H, s) 3.93(3H, s) 3.96(3H, s) 4.14(2H, t, J=5.8Hz) 6.61(1H, s) 7.01(2H, d, J=8.8Hz) 7.63(1H, s) 7.78(1H, s) 8.08(2H, d, J=8.8Hz)



表 3

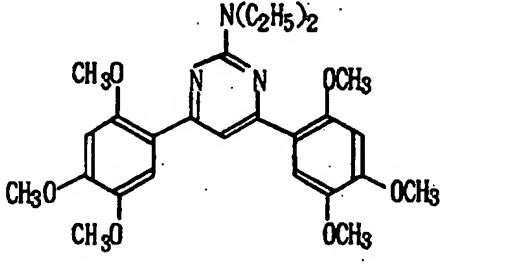
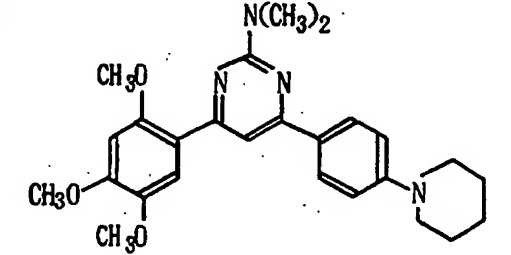
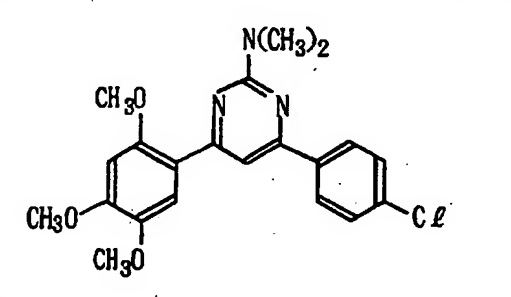
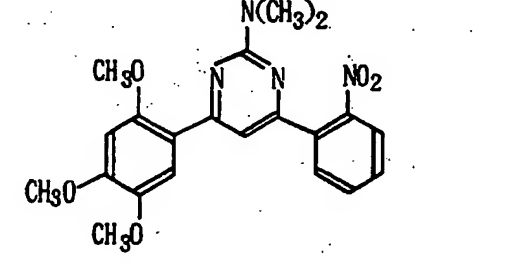
No.	構造式	NMR Data 1
9		融点: 150~152℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 1.28(6H, t, J=6.9Hz) 3.75(4H, q, J=6.9Hz) 3.89(6H, s) 3.92(6H, s) 3.95(6H, s) 6.61(2H, s) 7.79(2H, s) 7.91(1H, s)
10		融点: 177.5~179℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 1.57~1.78(6H, m) 3.24~3.38(4H, m) 3.32(6H, s) 3.89(3H, s) 3.93(3H, s) 3.95(3H, s) 6.61(1H, s) 6.98(2H, d, J=8.9Hz) 7.61(1H, s) 7.77(1H, s) 8.04(2H, d, J=8.9Hz)
11		融点: 158~160℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 3.32(6H, s) 3.89(3H, s) 3.93(3H, s) 3.95(3H, s) 6.60(1H, s) 7.44(2H, d, J=9.0Hz) 7.65(1H, s) 7.78(1H, s) 8.06(2H, d, J=9.0Hz)
12		融点: 155~157℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 3.22(6H, s) 3.89(3H, s) 3.93(3H, s) 3.95(3H, s) 6.58(1H, s) 7.48(1H, s) 7.52~7.80(4H, m) 7.82(1H, s)

表 4

No.	構造式	NMR Data 1
13		融点: 118~121°C 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 1.28(6H, t, J=6.9Hz) 3.77(4H, q, J=6.9Hz) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 3.96(3H, s) 4.30(2H, t, J=4.9Hz) 4.36(2H, t, J=4.9Hz) 6.61(1H, s) 6.95(2H, d, J=8.9Hz) 7.01~7.11(2H, m) 7.62(1H, s) 7.81(1H, s) 8.07(2H, d, J=8.9Hz)
14		融点: 110~111°C 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 3.32(6H, s) 6.61(1H, s) 3.53(2H, m) 7.14(2H, d, J=8.5Hz) 3.58(3H, s) 7.63(1H, s) 3.84(2H, m) 7.77(1H, s) 3.89(3H, s) 8.06(2H, d, J=8.5Hz) 3.93(3H, s) 3.95(3H, s) 5.33(2H, s)
15		融点: 176~178°C 溶媒 DMSO 1.23(6H, t, J=6.9Hz) 2.84(3H, bs) 3.42~4.41(23H, m) 4.54(2H, bs) 6.84(1H, s) 7.18(2H, d, J=8.7Hz) 7.63(1H, s) 7.65(1H, s) 7.18(2H, d, J=8.7Hz) 12.07(1H, bs)
16		融点: 168~170°C 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 1.27(6H, t, J=7.0Hz) 3.76(4H, q, J=7.0Hz) 3.90(3H, s) 3.91(3H, s) 3.95(3H, s) 4.15(2H, t, J=5.7Hz) 4.30(2H, t, J=5.7Hz) 6.60(1H, s) 6.96(2H, d, J=8.9Hz) 7.60(1H, s) 7.70~7.76(2H, m) 7.79(1H, s) 7.85~7.92(2H, m) 8.04(2H, d, J=8.9Hz)

表5

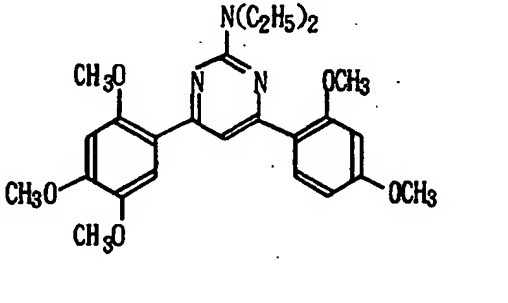
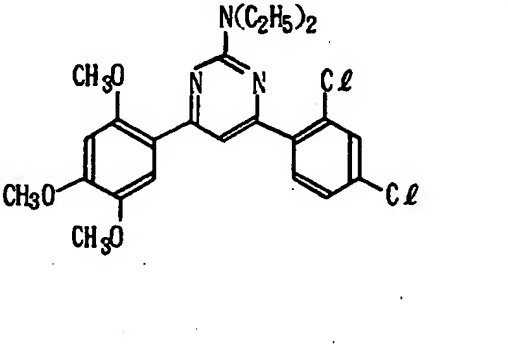
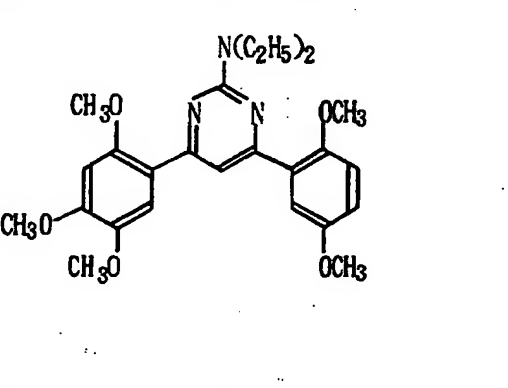
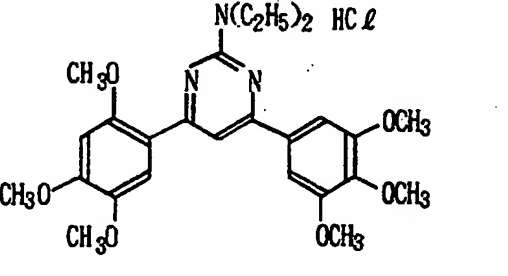
No.	構造式	NMR Data 1
17		融点: 112~113℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 1.26(6H, t, J=7.0Hz) 3.74(4H, q, J=7.0Hz) 3.88(6H, s) 3.91(3H, s) 3.94(3H, s) 6.54~6.61(3H, m) 7.77(1H, s) 7.80(1H, s) 8.01(1H, d, J=8.6Hz)
18		融点: 94~96℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 1.26(6H, t, J=7.0Hz) 3.72(4H, q, J=7.0Hz) 3.87(3H, s) 3.92(3H, s) 3.95(3H, s) 6.58(1H, s) 7.33(1H, dd, J=2.0, 8.3Hz) 7.48(1H, d, J=2.0Hz) 7.57(1H, s) 7.63(1H, d, J=8.3Hz) 7.84(1H, s)
19		融点: 129~131℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 1.27(6H, t, J=7.0Hz) 3.75(4H, q, J=7.0Hz) 3.83(3H, s) 3.84(3H, s) 3.87(3H, s) 3.91(3H, s) 3.94(3H, s) 6.59(1H, s) 6.92(2H, d, J=1.0Hz) 7.60~7.61(1H, m) 7.78(1H, s) 7.83(1H, s)
20		融点: 145~148℃ 溶媒 DMSO 1.25(6H, t, J=6.9Hz) 3.64~4.06(22H, m) 6.85(1H, s) 7.43(2H, s) 7.62(1H, s) 7.69(1H, s)

表6

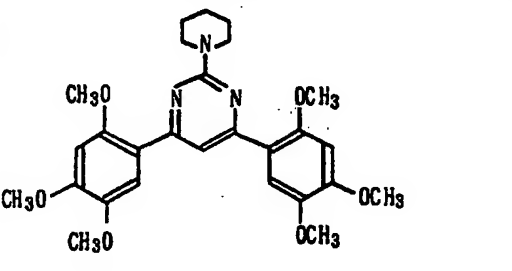
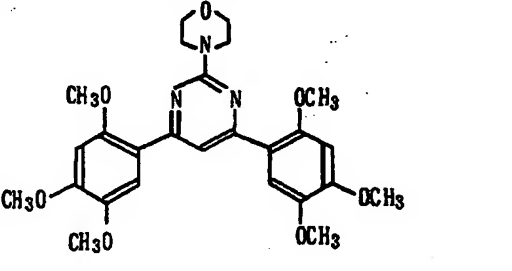
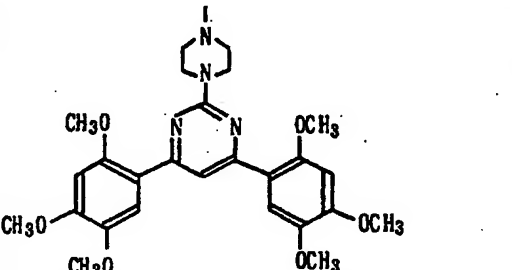
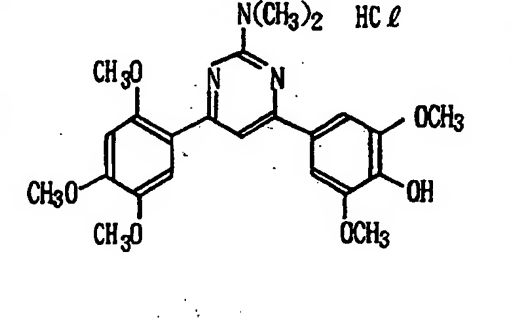
No.	構造式	NMR Data 1
21		融点: 155~156℃ 溶媒: $\text{CDCl}_3$ 1.68(6H, bs) 3.88(6H, s) 3.92(4H, bs) 3.93(6H, s) 3.94(6H, s) 6.60(2H, s) 7.71(2H, s) 7.87(1H, s)
22		融点: 173~175℃ 溶媒: $\text{CDCl}_3$ 3.78~3.98(8H, m) 3.89(6H, s) 3.93(6H, s) 3.95(6H, s) 6.61(2H, s) 7.68(2H, s) 7.97(1H, s)
23		融点: 205~207℃ 溶媒: $\text{CDCl}_3$ 2.37(3H, s) 3.77~4.06(8H, m) 3.88(6H, s) 3.93(6H, s) 3.95(6H, s) 6.61(2H, s) 7.68(2H, s) 7.92(1H, s)
24		融点: 176~179℃ 溶媒: DMSO 3.31(6H, s) 3.80(3H, s) 3.88(3H, s) 3.91(6H, s) 3.93(3H, s) 6.87(1H, s) 7.50(2H, s) 7.57(1H, s) 7.72(1H, s) 8.32(1H, s)

表 7

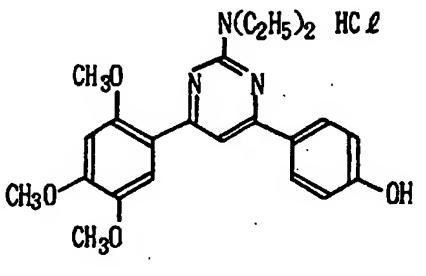
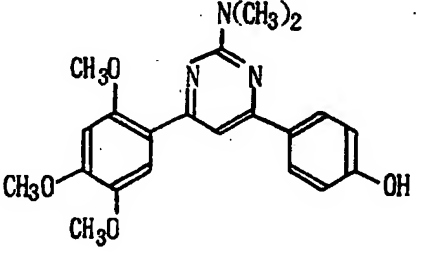
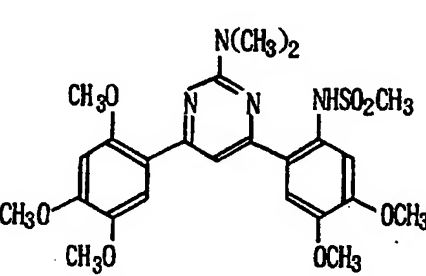
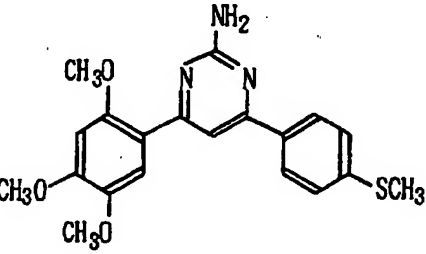
No.	構造式	NMR Data 1
25		融点: 210~222 (分解) °C 溶媒 DMSO 1.25(6H, t, J=6.9Hz) 3.76(4H, q, J=6.9Hz) 3.80(3H, s) 3.91(3H, s) 3.93(3H, s) 6.86(1H, s) 6.96(2H, d, J=8.4Hz) 7.56(1H, s) 7.62(1H, s) 8.09(2H, d, J=8.4Hz)
26		融点: 172~175 °C 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 3.31(6H, s) 3.88(3H, s) 3.92(3H, s) 3.94(3H, s) 5.90(1H, br) 6.60(1H, s) 6.88(2H, d, J=8.9Hz) 7.60(1H, s) 7.75(1H, s) 8.02(2H, d, J=8.9Hz)
27		融点: 225~227 °C 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 2.82(3H, s) 3.31(6H, s) 3.92(3H, s) 3.94(3H, s) 3.95(3H, s) 3.97(6H, s) 6.61(1H, s) 7.32(1H, s) 7.38(1H, s) 7.61(1H, s) 7.80(1H, s) 12.79(1H, bs)
28		融点: 148~150 °C 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 2.53(3H, s) 3.89(3H, s) 3.93(3H, s) 3.95(3H, s) 5.11(2H, s) 6.60(1H, s) 7.33(2H, d, J=8.0Hz) 7.60(1H, s) 7.73(1H, s) 7.98(2H, d, J=8.0Hz)

表 8

No.	構造式	NMR Data 1
29		融点: 159~160℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 2.53(3H, s) 3.32(6H, s) 3.89(3H, s) 3.92(3H, s) 3.95(3H, s) 6.61(1H, s) 7.32(2H, d, J=8.0Hz) 7.65(1H, s) 7.77(1H, s) 8.06(2H, d, J=8.0Hz)
30		融点: 144~147℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 3.30(6H, s) 3.92(6H, s) 3.95(3H, s) 6.59(1H, s) 7.44(1H, d, J=3.3Hz) 7.78(1H, s) 7.95(1H, d, J=3.3Hz) 8.03(1H, s)
31		融点: 238~241℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 3.47(3H, bs) 3.92(6H, s) 3.93(6H, s) 3.97(6H, s) 6.59(2H, s) 7.70(2H, s) 8.35(1H, s)
32		融点: 203~206℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 2.69(3H, bs) 3.94(12H, s) 3.97(6H, s) 6.62(2H, s) 7.74(2H, s) 8.01(1H, bs) 8.50(1H, s)

表9

No.	構造式	NMR Data 1
33		融点: 191~193℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 2.39(6H, s) 3.93(6H, s) 3.95(6H, s) 3.97(6H, s) 6.62(2H, s) 7.65(2H, s) 8.72(1H, s)
34		融点: 159.5~160.5℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 0.97(3H, t, J=7.3Hz) 1.46(2H, tq, J=7.3, 7.9Hz) 1.65(2H, tt, J=6.9, 7.9Hz) 3.55(2H, q, J=6.9Hz) 3.88(6H, s) 3.93(6H, s) 3.95(6H, s) 5.10(1H, bs) 6.60(2H, s) 7.66(2H, s) 7.89(1H, s)
35		融点: 140~141℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 0.96(6H, t, J=7.4Hz) 1.41(4H, tq, J=7.4, 7.4Hz) 1.71(4H, tt, J=7.4, 7.4Hz) 3.68(4H, t, J=7.4Hz) 3.88(6H, s) 3.92(6H, s) 3.95(6H, s) 6.61(2H, s) 7.80(2H, s) 7.96(1H, s)
36		融点: 117~119℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 1.28(3H, t, J=7.0Hz) 3.12(2H, t, J=5.1Hz) 3.78(2H, q, J=7.0Hz) 3.91(3H, s) 3.92(3H, s) 3.96(3H, s) 4.06(2H, t, J=5.1Hz) 6.61(1H, s) 7.00(2H, d, J=8.9Hz) 7.63(1H, s) 7.81(1H, s) 8.08(2H, d, J=8.9Hz)

表 10

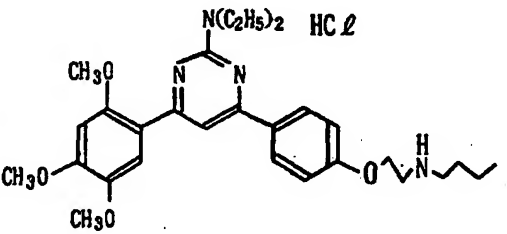
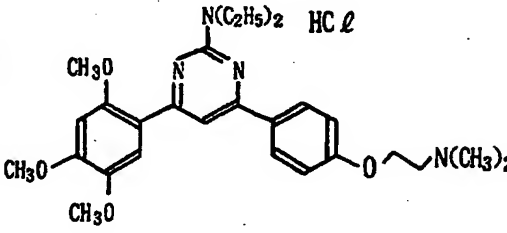
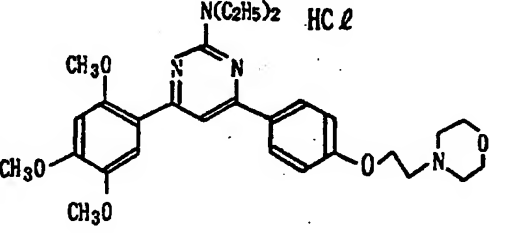
No.	構造式	NMR Data 1
37		融点: 154~157℃ 溶媒 DMSO 0.91(3H, t, J=7.3Hz) 1.24(6H, t, J=6.8Hz) 1.29~1.42(2H, m) 1.59~1.73(2H, m) 2.89~3.04(2H, m) 3.10~3.22(2H, m) 3.75(4H, q, J=6.8Hz) 3.79(3H, s) 3.90(3H, s) 3.93(3H, s) 4.41(2H, bs) 6.85(1H, s) 7.17(2H, d, J=8.6Hz) 7.63(1H, s) 7.67(1H, s) 8.17(2H, d, J=8.6Hz) 9.27(2H, bs)
38		融点: 131~134℃ 溶媒 DMSO 1.25(6H, t, J=6.9Hz) 2.84(3H, s) 2.86(3H, s) 3.49~3.63(2H, m) 3.75(4H, q, J=6.9Hz) 3.79(3H, s) 3.91(3H, s) 3.94(3H, s) 4.50(2H, t, J=5.0Hz) 6.86(1H, s) 7.19(2H, d, J=8.8Hz) 7.62(1H, s) 7.67(1H, s) 8.17(2H, d, J=8.8Hz) 10.99(1H, bs)
39		融点: 170~172℃ 溶媒 DMSO 1.23(6H, t, J=7.3Hz) 3.41~4.09(23H, m) 4.57(2H, bs) 6.84(1H, s) 7.17(2H, d, J=8.8Hz) 7.65(1H, s) 7.66(1H, s) 8.12(2H, d, J=8.8Hz) 11.64(1H, bs)



表 1 1

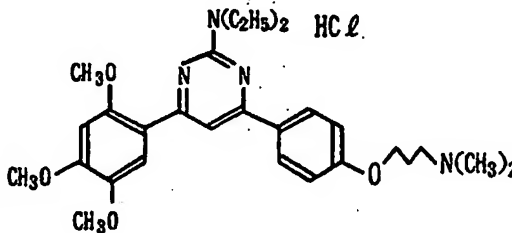
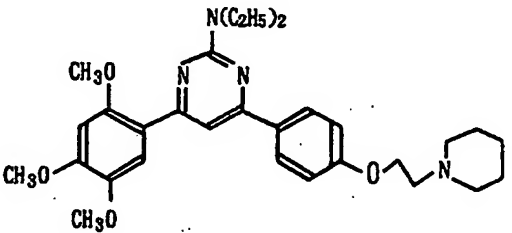
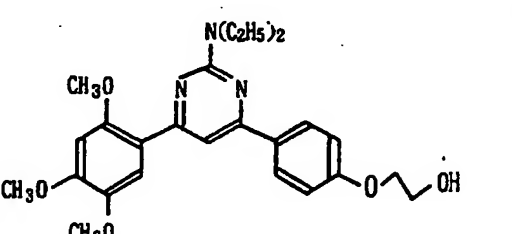
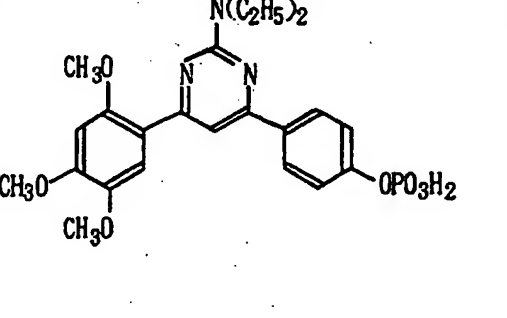
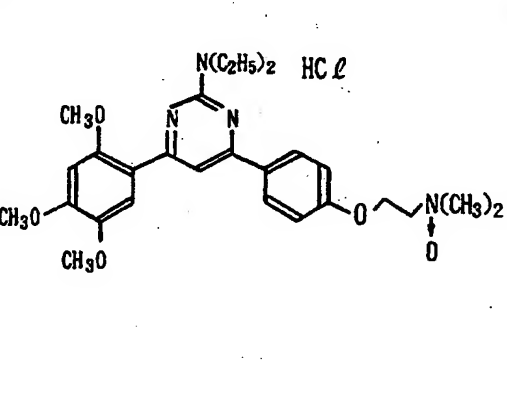
No.	構造式	NMR Data 1
40		融点: 103~106℃ 溶媒 DMSO 1.25(6H, t, J=6.9Hz) 2.13~2.29(2H, m) 2.27(3H, s) 2.78(6H, s) 3.16~3.29(2H, m) 3.77(4H, q, J=6.9Hz) 3.80(3H, s) 3.91(3H, s) 3.94(3H, s) 4.19(2H, t, J=6.1Hz) 6.87(1H, s) 7.13(2H, d, J=8.8Hz) 7.60(1H, s) 7.67(1H, s) 8.18(2H, d, J=8.8Hz) 11.01(1H, bs)
41		融点: 127~129℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 1.29(6H, t, J=6.9Hz) 1.40~1.69(6H, m) 2.44~2.59(4H, m) 2.80(2H, t, J=6.1Hz) 3.77(4H, q, J=6.9Hz) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 3.95(3H, s) 4.17(2H, t, J=6.1Hz) 6.61(1H, s) 6.99(2H, d, J=8.8Hz) 7.63(1H, s) 7.81(1H, s) 8.07(2H, d, J=8.8Hz)
42		融点: 121~122.5℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 1.28(6H, t, J=7.1Hz) 2.05(1H, t, J=7.0Hz) 3.78(4H, q, J=7.1Hz) 3.91(3H, s) 3.92(3H, s) 3.96(3H, s) 3.99(2H, tt, J=4.6, 7.0Hz) 4.16(2H, t, J=4.6Hz) 6.61(1H, s) 7.01(2H, d, J=8.9Hz) 7.63(1H, s) 7.81(1H, s) 8.09(2H, d, J=8.9Hz)

表 1 2

No.	構造式	NMR Data 1
43		融点: 147~150℃ 溶媒 DMSO 1. 23(6H, t, J=7.0Hz) 3. 73(4H, q, J=7.0Hz) 3. 77(3H, s) 3. 89(3H, s) 3. 93(3H, s) 6. 83(1H, s) 7. 33(2H, d, J=8.8Hz) 7. 66(1H, s) 7. 68(1H, s) 8. 10(2H, d, J=8.8Hz)
44		融点: 129~132℃ 溶媒 CDCl <sub>3</sub> 1. 30(6H, t, J=7.0Hz) 3. 93(6H, s) 3. 82(4H, q, J=7.0Hz) 3. 93(3H, s) 3. 94(3H, s) 3. 96(3H, s) 4. 39(2H, bs) 4. 61(2H, bs) 6. 61(1H, s) 7. 01(2H, d, J=8.6Hz) 7. 61(1H, s) 7. 75(1H, s) 8. 09(2H, d, J=8.6Hz) 13. 41(1H, bs)

## 試験例 1

HUVEC (ヒトサイ帯静脈内皮細胞; クラボウ社製) を 96 穴マイクロプレートに 1 ウェル当たり 3000 個加え  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  ECGS (Endothelial Cell Growth Supplement; コラボレーティブ社製)、 $3 \text{ ng}/\text{ml}$  EGF (上皮増殖因子; Genzyme (ゲンザイム) 社製)、2% 牛胎児血清を含む RPMI-1640 培地 (ニッスイ社製)  $200 \mu\text{l}$  中、5%  $\text{CO}_2$ 、 $37^\circ\text{C}$  で 48 時間培養した。各ウェルに  $^3\text{H}$ -Thymidine  $0.1 \mu\text{Ci}$  ( $3.7 \text{ KBq}$ ) を加え、更に 17 時間培養後、グラスフィルター上に細胞を回収し 5% トリクロロ酢酸及びエタノールで洗浄後、取り込まれた放射能を  $\beta$ -プレート (ファルマシア社製) で測定した。対照群を 100% として 50% 増殖抑制活性 ( $\text{IC}_{50}$ ) を示す濃度を計算した。結果を表 13 に示す。

表 13

化合物No	$\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$
2	0.22
3	0.25
8	1.1
9	0.36
17	0.53
20	0.53
24	0.21
27	0.068
30	0.70
31	0.52
41	1.7
43	0.33

以下に本発明化合物を用いた製剤例を示す。

製剤例 1 錠剤

化合物 2	2 0 0 mg
トウモロコシデンプン	5 0 mg
微結晶セルロース	5 0 mg
ハイドロキシプロピルセルロース	1 5 mg
乳 糖	4 7 mg
タルク	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
エチルセルロース	3 0 mg
不飽和グリセリド	2 mg
二酸化チタン	2 mg

上記配合割合で、常法に従い、1錠当たり400mgの錠剤を調製した。

#### 製剤例 2 顆粒剤

化合物 3	3 0 0 mg
乳 糖	5 4 0 mg
トウモロコシデンプン	1 0 0 mg
ハイドロキシプロピルセルロース	5 0 mg
タルク	1 0 mg

上記配合割合で、常法に従い、1包当たり1000mgの顆粒剤を調製した。

#### 製剤例 3 カプセル剤

化合物 8	2 0 0 mg
乳 糖	3 0 mg
トウモロコシデンプン	5 0 mg
微結晶セルロース	1 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3 mg

上記配合割合で、常法に従い、1カプセル当たり293mgのカプセル剤を調製した。

#### 製剤例 4 注射剤

化合物 9	1 0 0 mg
塩化ナトリウム	3. 5 mg

注射用蒸留水 適 量

(1アンプル当たり 2 ml)

上記配合割合で、常法に従い、注射剤を調製した。

製剤例 5 シロップ剤

化合物 2 0 2 0 0 mg

精製白糖 6 0 g

パラヒドロキシ安息香酸エチル 5 mg

パラヒドロキシ安息香酸ブチル 5 mg

香 料 適 量

着色料 適 量

精製水 適 量

上記配合割合で、常法に従い、シロップ剤を調製した。

製剤例 6 坐剤

化合物 2 4 3 0 0 mg

ウイテップゾール W-3 5 1 4 0 0 mg

(登録商標、ラウリン酸からステアリン酸までの飽和脂肪酸のモノー、ジー及びトリグリセライド混合物、ダイナマイトノーベル社製)

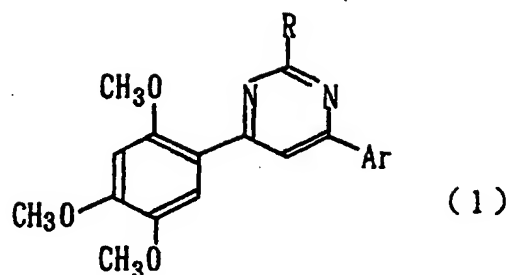
上記配合割合で、常法に従い、坐剤を調製した。

産業上の利用可能性

本発明の 4, 6-ジアリールピリミジン誘導体は優れた血管新生阻害作用を有するので、血管の異常新生により生じる疾患、例えばリウマチ、癌、糖尿病性網膜症及び乾せんの治療及び予防に有用である。

## 請求の範囲

## 1. 次の一般式(1)



〔式中、Rは1～4個の低級アルキル基が置換していてもよい含窒素複素環基又は基-N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup>(ここで、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は相異なって水素原子、低級アルキル基、低級アシル基又は低級アルキルスルホニル基を示す)を示し、Arは1～4個の置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル又は含窒素芳香族複素環基を示す〕

で表される4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩。

2. 一般式(1)中、Arで示されるフェニル、ナフチル又は含窒素芳香族複素環基の置換基が、水酸基、低級アルキルスルホアミド基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、リン酸残基、1～3個の低級アルキル基が置換していてもよい含窒素複素環基及び置換基を有することがある低級アルコキシ基(ここで低級アルコキシ基の置換基は、水酸基、ポリエーテル基、1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基、1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノキシド基又は1～3個の低級アルキル基が置換していてもよい単環もしくは縮合環の含窒素複素環基である)から選ばれる1～3個である請求項1記載の4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩。

3. 一般式(1)中、Arで示される基が、1～3個の置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基又は窒素原子を1～4個含み、硫黄原子を0もしくは1個有する5もしくは6員単環式芳香族複素環基である請求項1記載の4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩。

4. 一般式(1)中、Arで示される基が、1～3個の置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル、ピリジル又はチアゾリル基である請求項1記載の4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩。

5. 一般式(1)中、Arで示される基が、下記(1)～(4)から選ばれる1～3個の置換基を有するフェニル基である請求項1記載の4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩。

(1) 低級アルキルスルホアミド基、

(2) 1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基、

(3) 含窒素複素環基、

(4) 下記(a), (b)が置換していてもよい低級アルコキシ基

(a) 1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基

(b) 1～3個の低級アルキル基が置換していてもよい単環もしくは縮合環の  
含窒素複素環基

6. 一般式(1)中、Arで示される基が、低級アルコキシ基、又は1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基で置換された低級アルコキシ基を1～3個有するフェニル基である請求項1記載の4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩。

7. 一般式(1)中、Rが、1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基である請求項1～6のいずれかの項記載の4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩。

8. 一般式(1)中、Rが、アミノ基、ジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基である請求項1～6いずれかの項記載の4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩。

9. 一般式(1)中、Arで示される基が、下記(1)～(4)から選ばれる1～3個の置換基を有するフェニル基であり：

(1) 低級アルキルスルホアミド基、

(2) 1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基、

(3) 含窒素複素環基、

(4) 下記(a), (b)が置換していてもよい低級アルコキシ基

(a) 1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基

(b) 1～3個の低級アルキル基が置換していてもよい単環もしくは縮合環の  
含窒素複素環基

Rで示される基が1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基である請求項1記載の4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩。

10. 一般式(1)中、Arで示される基が、低級アルコキシ基、又は1個もしくは2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基が置換した低級アルコキシ基を1～3個有するフェニル基であり、Rがアミノ基、ジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基である請求項1記載の4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩。

11. 請求項1～10の何れか1項記載の4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩と薬学的担体とを含有することを特徴とする医薬組成物。

12. 請求項1～10の何れか1項記載の4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。

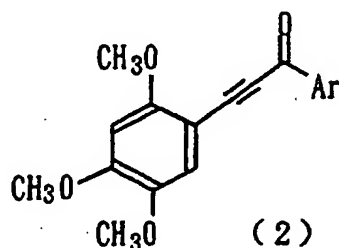
13. 抗リウマチ剤、抗腫瘍剤、糖尿病性網膜症治療剤又は乾せん治療剤である請求項12記載の医薬。

14. 請求項1～10の何れか1項記載の4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩の医薬としての使用。

15. 請求項1～10の何れか1項記載の4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする血管の異常新生によって生ずる疾患の治療・予防方法。

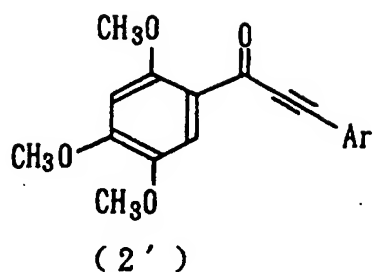
16. 血管の異常新生によって生ずる疾患が、リウマチ、癌、糖尿病性網膜症又は乾せんである請求項15記載の方法。

17. 次の一般式(2)



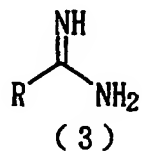


もしくは (2')



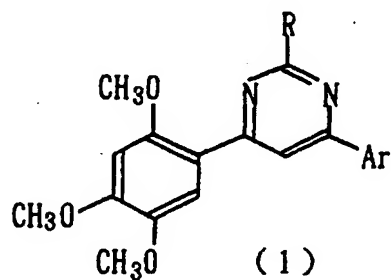
〔式中、Arは置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル又は含窒素芳香族複素環基を示す。〕

で表される化合物に、一般式 (3)



〔式中、Rは低級アルキル基が置換していてもよい含窒素複素環基又は基-N(R<sup>1</sup>)-R<sup>2</sup> (ここで、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は相異なって水素原子、低級アルキル基、低級アシル基又は低級アルキルスルホニル基を示す)〕

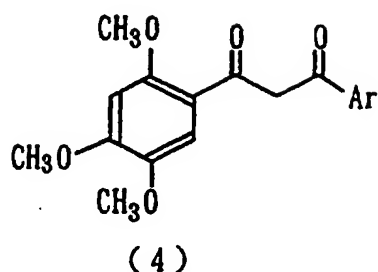
で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式 (1)



〔式中、Ar及びRは前記と同じ〕

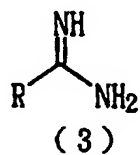
で表される4, 6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩の製造法。

## 18. 次の一般式(4)

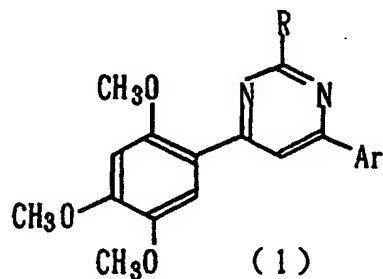


〔式中、Arは置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル又は含窒素芳香族複素環基を示す。〕

で表される化合物に、一般式(3)



〔式中、Rは低級アルキル基が置換していてもよい含窒素複素環基又は基-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) (ここで、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は相異なって水素原子、低級アルキル基、低級アシル基又は低級アルキルスルホニル基を示す)で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式(1)



〔式中、Ar及びRは前記と同じ〕

で表される4,6-ジアリールピリミジン誘導体又はその塩の製造法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01022

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D239/42, C07D401/12, A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D239/42, C07D401/12, A61K31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ANJUNEYULU, A.S.R. et al. "Synthesis and characterization of some new oxygen and nitrogen heterocyclics: Part II 3,5-Diarylisoaxazoles, pyrazoles and 4,6-diarylpyrimidines" Indian Journal of Chemistry Vol. 34B, November 1995, p. 933-938	1-14, 17, 18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

June 11, 1996 (11. 06. 96)

Date of mailing of the international search report

June 25, 1996 (25. 06. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01022

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15, 16  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The inventions of claims 15 and 16 pertain to methods for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl.<sup>4</sup> C07D239/42 C07D401/12, A61K31/505

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl.<sup>4</sup> C07D239/42 C07D401/12, A61K31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	ANJUNEYULU, A. S. R. ほか, 「Synthesis and characterization of some new oxygen and nitrogen heterocyclics: Part II 3,5-Diarylisoaxazoles, pyrazoles and 4,6-diarylpyrimidines」 Indian Journal of Chemistry Vol. 34B, November 1995, p 933-938	1-14, 17, 18

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11.06.96

国際調査報告の発送日

25.06.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

印

4c

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 15, 16 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲15, 16の発明は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**BLANK PAGE**